

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 965

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.09.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/100677**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/21069**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/15230**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/42
A 61 K 31/505
A 61 K 31/50
A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Princeton,
NJ, US;**

(72) Původce:

Robl Jeffrey A., Newtown, PA, US;
Parker Rex A., Titusville, NJ, US;
Biller Scott A., Hopewell, NJ, US;
Jamil Haris, Newtown, PA, US;
Jacobson Bruce L., Merceville, NJ, US;
Kodukula Krishna, Princeton, NJ, US;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Lék pro ošetřování atherosklerózy nebo diabetes
typu II, farmaceutická kombinace a její použití**

(57) Anotace:

Je poskytnut lék pro ošetřování atherosklerózy nebo diabetes typu II, který využívá inhibitor aP2 nebo kombinaci inhibitoru aP2 a jiné antistherosklerotické činidlo, například inhibitor HMG CoA reduktázy, jako je pravastatin. Je také poskytnuta farmaceutická kombinace obsahující inhibitor aP2 a jiný typ antiatherosklerotického činidla a její použití pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

2001-965

**Lék pro ošetřování atherosklerózy nebo diabetes typu II,
farmaceutická kombinace a její použití**

Oblast techniky

Tento vynález se týká léku pro ošetřování atherosklerózy nebo diabetes typu II, který využívá inhibitor aP2 nebo kombinaci inhibitoru aP2 a jiného antiatherosklerotického činidla, například inhibitoru HMG CoA reduktázy, jako je pravastatin. Je také poskytnuta farmaceutická kombinace obsahující inhibitor aP2 a jiný typ antiatherosklerotického činidla a její použití pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

Dosavadní stav techniky

Proteiny vázající mastné kyseliny (fatty acid binding proteins - FABP) jsou malé cytoplazmatické proteiny, které se váží na mastné kyseliny, jako je kyselina olejová, které jsou důležitými metabolickými palivy a buněčnými regulátory. Disregulace metabolismu mastných kyselin v adipózní (tukové) tkáni je základním znakem inzulinové rezistence a přechodu od obezity k non-inzulin dependentnímu diabetu melitu (diabetu NIDDM nebo typu II).

aP2, hojný 14,6 KDa cytosolový protein v adipocytech a jeden z rodiny homologních intracelulárních proteinů vázajících mastné kyseliny, je zapojen do regulace přenosu mastných kyselin v adipocytech a zprostředkovává toky mastných kyselin v adipózních tkáních. G.S. Hotamisligil a kol., v „Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein“, Science, sv. 274, 22. listopad,

1996, str. 1377 až 1379, uvádí, že u aP2 deficientních myší vystavených dietě s vysokým množstvím tuků po dobu několika týdnů se vyvinula dietetická obezita, ale, na rozdíl od kontrolní skupiny na obdobné dietě, nevyvinula se inzulinová rezistence nebo diabetes. Hotamisligil a kol.

došel k závěru, že „aP2 je klíčovým bodem cesty, která spojuje obezitu s inzulinovou rezistencí“ (abstrakt, str. 1377).

DIALOG ALERT DBDR928 datovaný 2. lednem 1997, Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder Information) uvádí, že velká farmaceutická společnost „používá virtuální metody screeningu k identifikaci potenciálních nových antidiabetických sloučenin.“ Uvádí se, že „tato společnost provádí screening za použití aP2, proteinu příbuzného proteinu vázajícímu adipocytovou mastnou kyselinu“.

Podstata vynálezu

V souladu s tímto vynálezem je poskytován způsob ošetření atherosklerózy, při kterém se podává terapeuticky účinné množství léčiva, které inhibuje aP2 (inhibitoru aP2) lidským pacientům, u kterých je toto ošetření potřeba.

Kromě toho je v souladu s tímto vynálezem poskytován způsob ošetření atherosklerózy, při kterém se podává terapeuticky účinné množství kombinace inhibitoru aP2 a jiného typu antiatherosklerotického léčiva lidským pacientům, u kterých je toto ošetření potřeba.

Dále je v souladu s tímto vynálezem poskytována nová antiatherosklerotická kombinace, která je vytvořena z léčiva, které inhibuje aP2 a antiatherosklerotického činidla, které působí jiným mechanismem, než je inhibice aP2. Inhibitor aP2 bude použit v hmotnostním poměru k antiatherosklerotickému léčivu (v závislosti na jejich způsobu působení) v rozsahu od asi 0,01 : 1 do asi 100 : 1, výhodně od asi 0,5 : 1 do asi 10 : 1.

Způsob ošetření atherosklerózy využívající inhibitor aP2 samotný nebo v kombinaci s antiatherosklerotickým činidlem podle tohoto vynálezu zahrnuje léčbu, snížení

rizika, inhibici, prevenci a/nebo redukci nebo regresi atherosklerózy.

Způsob podle vynálezu také zahrnuje prevenci, inhibici nebo snížení rizika kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob v důsledku atherosklerózy, jako je srdeční a/nebo cerebrální ischemie, infarkt myokardu, angina, periferní vaskulární choroba a mrtvice.

Inhibitory aP2 vhodné pro použití při způsobu podle vynálezu jsou sloučeniny, které se váží na protein aP2 a inhibují jeho funkci a/nebo jeho schopnost vázat volné mastné kyseliny. Tyto sloučeniny budou výhodně obsahovat méně než 60 atomů uhlíku, výhodněji méně než 45 atomů uhlíku a budou obsahovat méně než 20 heteroatomů, výhodněji méně než 12 heteroatomů. Obsahují donorovou nebo akceptorovou skupinu vodíkových vazeb, výhodně svojí podstatou kyselou, která zahrnuje ale není omezena na CO_2H , tetrazol, SO_3H , PO_3H , P(R)(O)OH (kde R je nižší alkyl nebo nižší alkoxykupina), OH, $\text{NHSO}_2\text{R}'$ nebo $\text{CONHSO}_2\text{R}'$ (kde R' je nižší alkyl) a thiazolidindion a interagují (přímo nebo přes molekulu vody) buď iontovými nebo vodíkovými vazebnými interakcemi, s jedním, dvěma nebo třemi ze tří aminokyselinových zbytků, označovaných v lidském aP2 jako Arg 106, Arg 126 a Tyr 128, v proteinu aP2.

Sloučeniny vhodné pro zde uvedené použití výhodně obsahují další substituent, výhodně ve své podstatě hydrofobní, který zahrnuje následující skupiny: alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, cykloheteroalkyl, benzo-kondenzovaný aryl a heteroaryl a jejich substituované protějšky. Zvláště výhodné jsou arylové a substituované arylové skupiny. Zvláště je výhodný fenyl a halogenem nebo methylem substituovaný fenyl.

Tento hydrofobní substituent se váže na (v) a/nebo interaguje s určitou částí uvnitř proteinu aP2, definovanou

zhruba aminokyselinovými zbytky Phe 16, Tyr 19, Met 20, Val 23, Val 25, Ala 33, Phe 57, Thr 74, Ala 75, Asp 76, Arg 78 v lidském aP2. Průměrná prostorová vzdálenost donorových/akceptorových skupin vodíkových vazeb a dalších skupin substituentů je v rozmezí asi 7 až asi 15 Angstromů.

Výše uvedené sloučeniny mohou být použity ve formě svých farmaceuticky přijatelných solí a esterů jako proléčiva.

Pojem „antiatherosklerotické léčivo“ jak je zde použit, označuje antihyperlipidemické činidlo zahrnující inhibitory HMG CoA reduktázy, inhibitory mikrosomálního triglyceridtransferového proteinu (MTP - microsomal triglyceride transfer protein), deriváty fibrové kyseliny, inhibitory skvalensyntetázy a jiná známá činidla snižující hladinu cholesterolu, inhibitory lipoxygenázy, inhibitory ACAT a duální agonisty PPAR α/γ , jak je dále popsáno.

Přehled obrázků na výkresech

Připojený obrázek je počítačově vytvořený obraz částečné rentgenové struktury sloučeniny XVIA (popsané dále) navázané na lidský aP2.

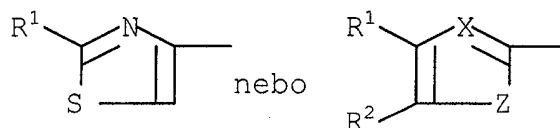
Detailní popis vynálezu

Příklady inhibitorů aP2 vhodných pro zde uvedené použití zahrnují sloučeniny, které zahrnují oxazolový nebo analogický kruh. US patent č. 5 218 124 (Failli a kol.) (na který se tímto odkazuje) popisuje sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 a jsou tak vhodné pro zde uvedené použití, které zahrnují substituované benzoylbenzeny, deriváty bifenyl- a 2-oxazol- alkanových kyselin mající následující vzorec:

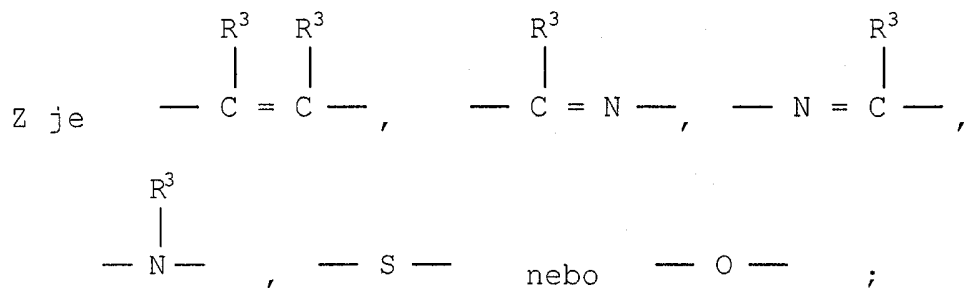
I $A(CH_2)_nO-B$

kde

A je skupina mající vzorec



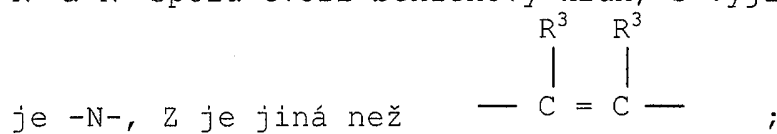
kde



R^1 je vodík, nižší alkyl nebo fenyl;

R^2 je vodík nebo nižší alkyl; nebo

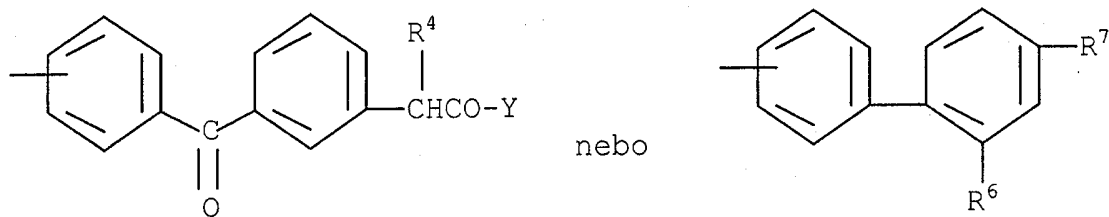
R^1 a R^2 spolu tvoří benzenový kruh, s výjimkou, že když X



R^3 je vodík nebo nižší alkyl;

n je 1 - 2;

B je



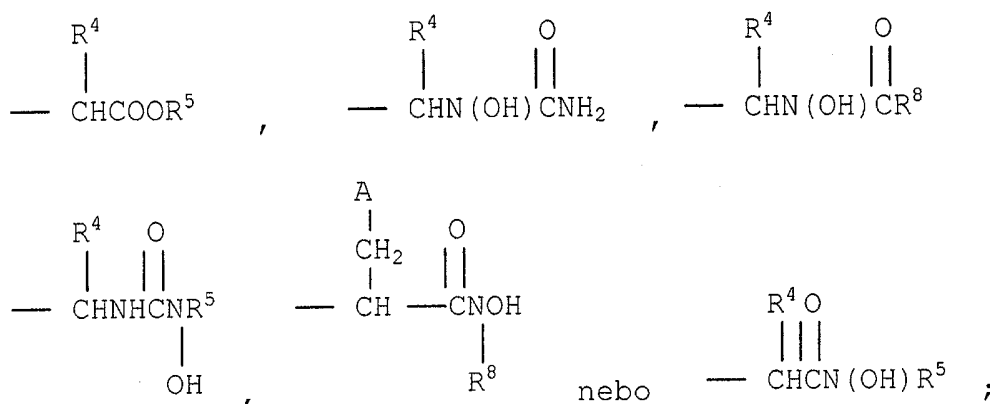
kde

Y je OR^5 nebo $N(OH)R^8$;

R^4 a R^5 jsou každá nezávisle vodík nebo nižší alkyl;

R^6 je vodík, halogen nebo nitroskupina;

R^7 je



R^8 je nižší alkyl;

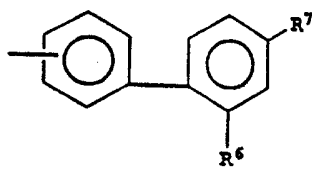
m je 0 - 3;

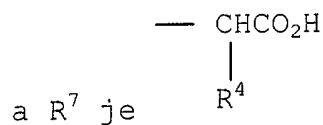
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Skupina A zahrnuje, mezi jinými, 5- nebo 6- členné nenasycené dusík, síru nebo kyslík obsahující mono- nebo benzokondenzované heterocykly, případně substituované nižším alkylem nebo fenylem. Tato definice zahrnuje následující heterocyklické části: furyl, pyrrolyl, thienyl, oxazoly, thiazoly, imidazoly, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazoly, indolyl, benzoxazoly, chinazolinyl, benzimidazoly, chinoxaliny, chinazolinyl a podobně.

Výhodné jsou případy, kde A je definována stejně, jak je uvedeno výše, a B je

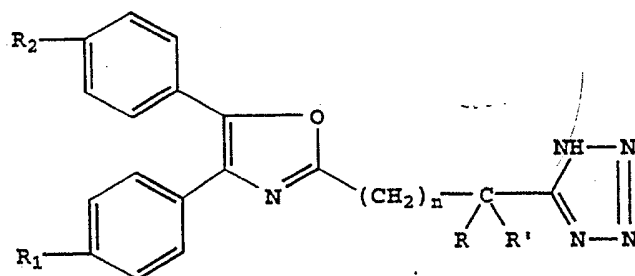
110701





V jiném provedení tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro zde popsané použití, popsány v US patentu č. 5 403 852 (Barreau a kol.) (na který se tímto odkazuje), který představuje deriváty oxazolu mající vzorec

II



ve kterém

R a R' jsou stejné nebo různé a představují atom vodíku nebo alkylový radikál obsahující 1 nebo dva atomy uhlíku,

R₁ a R₂ jsou stejné nebo různé a představují vodík nebo atomy halogenů nebo alkoxylové radikály, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, a

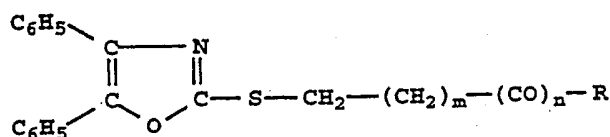
n se rovná 3 až 6

stejně jako jejich soli, jejich izoomery, pokud existují, a farmaceutické kompozice, které je obsahují.

Kromě toho jsou dalšími sloučeninami, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro použití ve způsobu podle tohoto vynálezu, sloučeniny popsané v US patentu č. 4 001 228 (Mattalia) (na který se tímto odkazuje), kterými

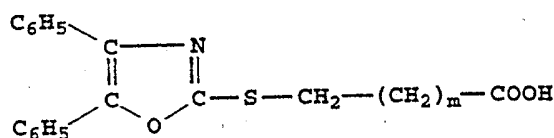
jsou S-deriváty 2-thiol-4,5-difenyloxazolu, které mají vzorec

III



kde m je 0, 1 nebo 2, n je 1 a R představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu nebo aminoskupinu. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají také soli sloučenin výše uvedeného vzorce III, zvláště jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli.

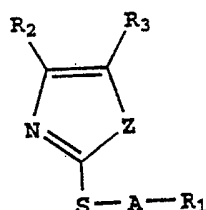
Výhodné jsou S-(4,5-difenyloxazol-2-yl)-merkaptokarboxylové kyseliny vzorce:



kde m je 0, 1 nebo 2 a jejich farmaceuticky přijatelné estery s nižšími alkyly a jejich soli.

V jiném provedení tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro zde popsané použití popsány v US patentu č. 4 051 250 (Dahm a kol.) (na který se tímto odkazuje), který popisuje deriváty azolu vzorce

IV

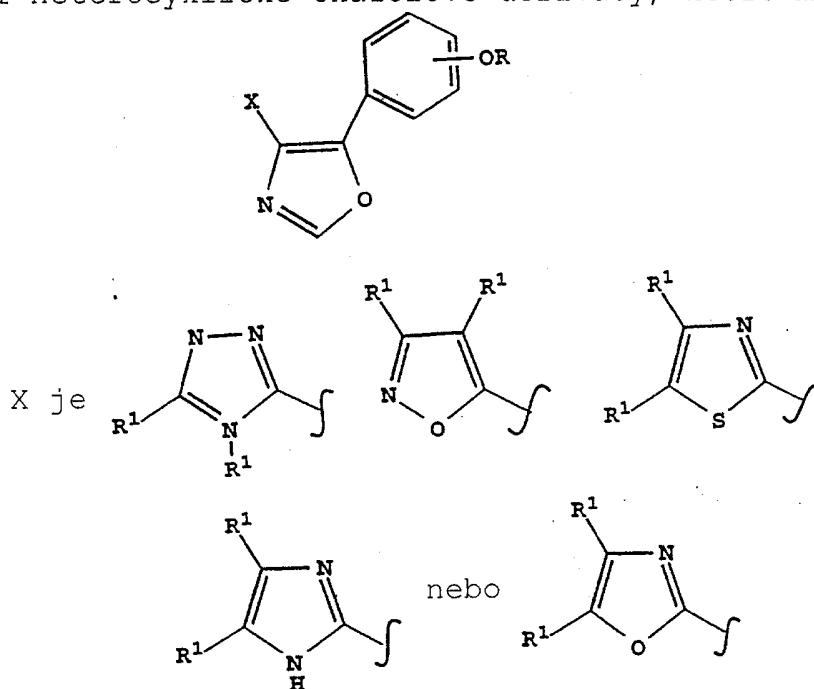


kde R_1 je karboxylová, esterifikovaná karboxylová nebo jiná funkčně modifikovaná karboxylová skupina; R_2 a R_3 každá jsou aryl o až 10 atomech uhlíku; A je C_nH_{2n} v které n je celé číslo od 1 do 10 včetně; a Z je O nebo S a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Výhodné jsou výhodné sloučeniny popsané v patentu Dahma a kol.

V ještě dalším provedení tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory $aP2$ vhodné pro zde popsané použití popsány v US patentu č. 5 380 854 (Romine a kol.) (na který se tímto odkazuje), a jsou to fenyl-heterocyklické oxazolové deriváty, které mají vzorec

V



R je CH_2R^2 ;

R^1 je Ph nebo Th;

R^2 je

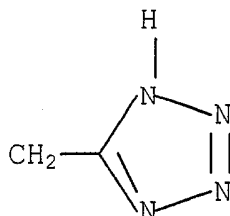


CO_2R^3 , a

R^3 je H, nebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ nižší alkyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

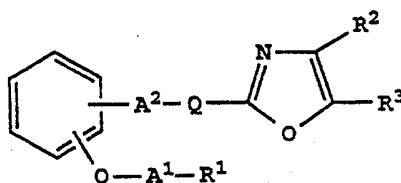
Výhodné jsou sloučeniny, kde R je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ a



nebo jejich tautomer a R^1 je Ph.

V ještě dalším provedení způsobu podle vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro zde popsané použití, popsány v PCT přihlášce WO 95/17393, kterými jsou deriváty diaryloxazolu mající vzorec

VI



kde R^1 je karboxyskupina nebo chráněná karboxyskupina,

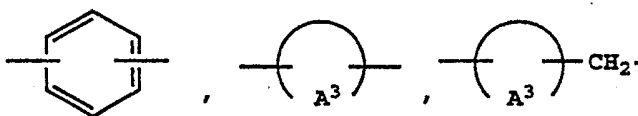
R^2 je aryl, který může mít vhodný substituent/substituenty,

R^3 je aryl, který může mít vhodný substituent/substituenty

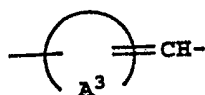
A^1 je nižší alkylen,

A^2 je vazba nebo nižší alkylen a

$-\text{Q}-$ je



nebo

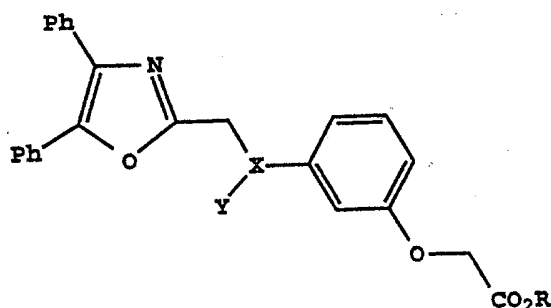


(ve kterých je cyklo(nižší)alkan nebo cyklo(nižší)alken, každý z nich může mít vhodný substituent/substituenty.

Výhodné jsou výhodné sloučeniny z WO 95/17393, jak je dokumentováno uvedenými příklady.

Jiné provedení sloučenin, které mají aktivitu jako inhibitory $aP2$ vhodné pro zde uvedené použití, jsou uvedeny v US patentu č. 5 362 879 (Meanwell) (na který se tímto odkazuje), kterými jsou deriváty 4,5-difenyloxazolu mající vzorce

VIIA



kde

R je H nebo C_1-C_5 nižší alkyl,

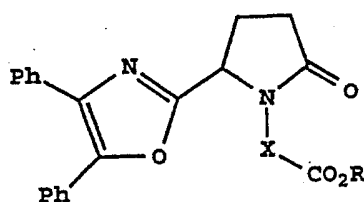
X je N nebo CH ,

Y je H nebo CO_2R^1 , nebo COR^2 ,

R^1 je C_1-C_5 nižší alkyl, nebo fenylmethyl a

R^2 je C_1-C_5 alkyl;

VIIB



kde

R je H nebo C_1 - C_5 nižší alkyl,

X je $(CH_2)_n$ nebo para nebo meta substituovaný fenyl,
kde substituent je OR^2 ,

R^2 je C_1 - C_5 alkyl, a

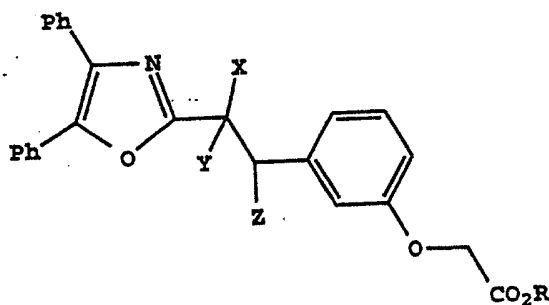
n je celé číslo 4 až 8,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné jsou sloučeniny z Meanwellova patentu, jak je dokumentováno v příkladech.

V ještě dalším provedení tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory $aP2$ vhodné pro zde uvedené použití uvedeny v US patentu č. 5 187 188 (Meanwell) (na který se tímto odkazuje), který představuje deriváty oxazolkarboxylových kyselin, které mají vzorec

VIII



kde

Y a Z jsou nezávisle vodík nebo spolu tvoří vazbu;

X je CN, CO_2R^1 nebo $CONR^2R^3$;

R a R¹ jsou nezávisle nebo spolu H, Na, nebo C₁-C₅ nižší alkyl;

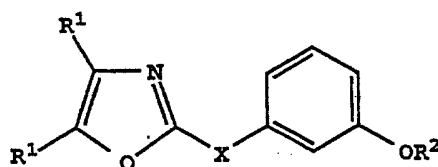
R² a R³ jsou nezávisle nebo spolu H, nebo C₁-C₅ nižší alkyl;

nebo jejich soli s alkalickými kovy.

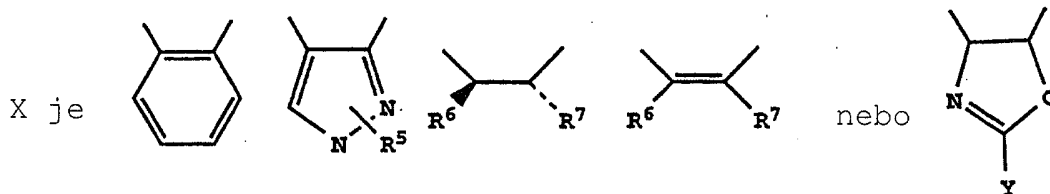
Výhodné jsou výhodné sloučeniny z výše uvedeného Meanellova patentu, jak je uvedeno v příkladech.

V dalším provedení tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro zde uvedené použití uvedeny v US patentu č. 5 348 949 (Romine a kol.) (na který se tímto odkazuje), který uvádí deriváty fenyloxazolyloxazolu mající vzorec

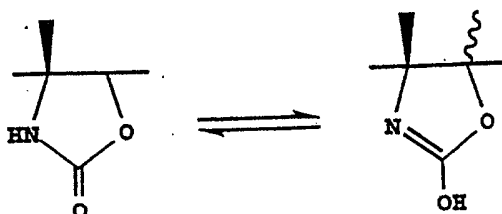
IX



kde



Y je CH₃, Ph nebo OH, s podmínkou, že když Y je OH, sloučenina existuje v keto-enol tautomerní formě



R¹ je Ph nebo Th;

R^2 je CH_2R^3 ;

R^3 je CO_2R^4 ;

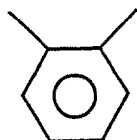
R^4 je H nebo C_1-C_5 nižší alkyl;

R^5 je H nebo CH_3 ; R^6 je $OHCHN$ nebo H_2N ; a

R^7 je H nebo OH;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

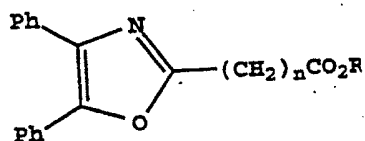
Výhodné jsou výhodné sloučeniny, jak jsou uvedeny v patentu (Romine a kol.) a v jeho příkladech provedení, zvláště kde X je



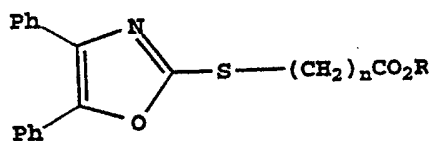
a R^2 je CH_2CO_2H .

Kromě toho sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory $\alpha P2$, které mohou být zde využity, zahrnují ty sloučeniny, které jsou uvedeny v US patentu č. 5 262 540 (Meanwell) (na který se tímto odkazuje) a jsou to 2-(4,5-diaryl)-2-oxazolyl substituované fenoxymethanové kyseliny a estery mající vzorec

XA

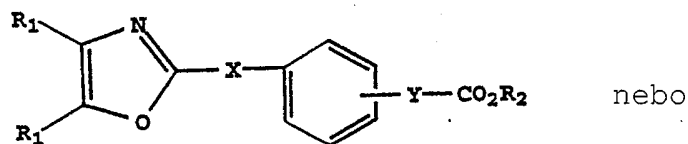


XB

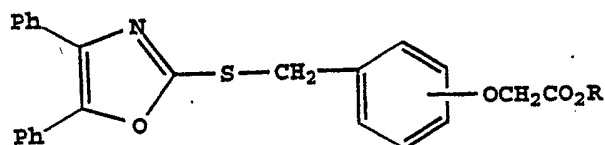


(kde n je 7 až 9 a R je vodík nebo nižší alkyl; nebo když R je vodík, jejich sůl s alkalickým kovem),

XC



XD



kde

R_1 je fenyl nebo thienyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl nebo spolu s CO_2 je tetrazol-1-yl;

X je dvojvazná spojovací skupina vybraná ze skupiny sestávající z CH_2CH_2 , $CH=CH$ a CH_2O ;

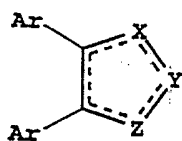
Y je dvojvazná spojovací skupina napojená na 3- nebo 4-fenylovou pozici vybranou ze skupiny sestávající z OCH_2 , CH_2CH_2 a $CH=CH$,

nebo když R_2 je vodík, jejich sůl s alkalickým kovem.

Výhodné jsou výhodné sloučeniny uvedené ve výše jmenovaném patentu (Meanwell a kol.) v jeho příkladech provedení.

V ještě dalším provedení tohoto vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory $aP2$ vhodné pro zde uvedené použití, uvedeny v PCT přihlášce WO 92/04334, které jsou substituované 4,5-diarylheterocykly, mající vzorec

XI



ve kterém

každá skupina Ar je stejná nebo rozdílná a je případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný heteroaryl;

X je dusík nebo CR¹;

Y je dusík, N(CH₂)_nA nebo C(CH₂)_nA;

Z je dusík, kyslík nebo N(CH₂)_nA a čárkovaná čára ukazuje případnou přítomnost dvojné vazby tak, aby se vytvořil plně nenasycený heterocyklický kruh;

R¹ je vodík, C₁-C₄ alkyl, případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný heteroaryl;

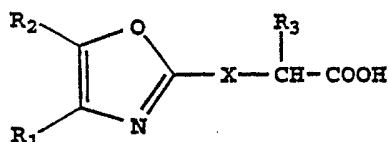
n je 4 až 12; a

A je CO₂H nebo skupina hydrolyzovatelná na CO₂H, 5-tetrazolyl, SO₃H, P(O)(OR)₂, P(O)(OH)₂ nebo P(O)(R)(OR), ve kterých je R vodík nebo C₁₋₄ alkyl nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Výhodné jsou výhodné sloučeniny z WO 92/04334.

V ještě dalším provedení vynálezu, sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro zde uvedené použití, jsou popsány ve francouzském patentu 2156486, které mají vzorec

XII



kde X je O nebo S;

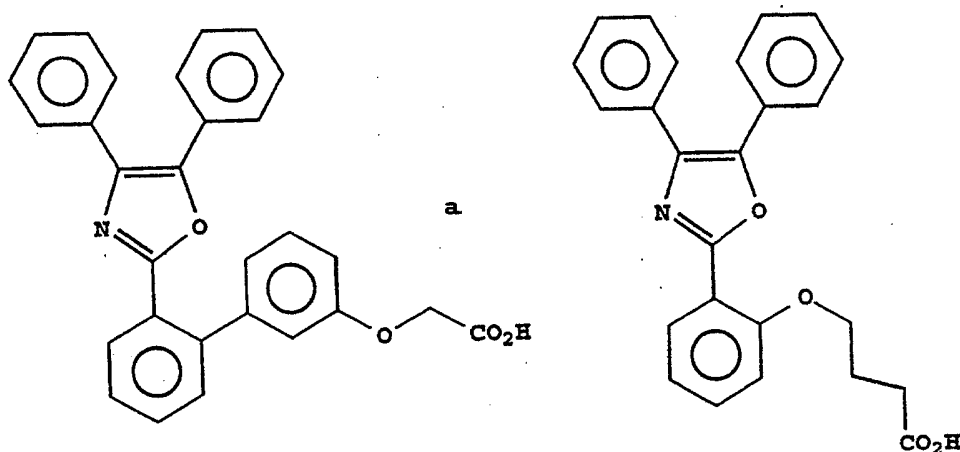
R_1 je H, fenyl nebo fenyl substituovaný F, Cl nebo Br nebo alkoxyskupinou,

R_2 je H, alkyl, fenyl nebo fenyl substituovaný F, Cl nebo Br nebo alkoxyskupinou a

R_3 je H nebo alkyl.

Výhodné jsou ty výhodné sloučeniny, které jsou uvedeny ve francouzském patentu č. 2156486.

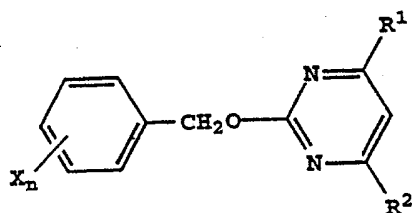
Nejvýhodnější oxazolové sloučeniny jako inhibitory ap_2 jsou sloučeniny



které mohou být připraveny způsobem uvedeným v US patentu č. 5 348 969 (Romine a kol.).

Jiná třída inhibitorů ap_2 vhodných pro použití ve způsobu podle tohoto vynálezu zahrnuje deriváty pyrimidinu. Tak US patent č. 5 599 770 (Kubota a kol.) (na který se tímto odkazuje) popisuje sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory ap_2 a jsou tak vhodné pro zde uvedené použití, zahrnující deriváty 2-benzyloxypyrimidinu mající následující vzorec

XIII



kde

R^1 a R^2 jsou každá nezávisle H, halogen, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogenalkyl, C_3 - C_5 alkenyl, C_3 - C_5 alkynyl, C_1 - C_4 alkoxykupina, C_1 - C_4 halogenalkoxykupina, C_3 - C_5 alkenyloxykupina, C_3 - C_5 alkynyloxykupina, C_1 - C_4 alkylthioskupina nebo fenyl, s podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R^1 a R^2 musí být hydroxyl;

n je celé číslo od 0 do 5; a

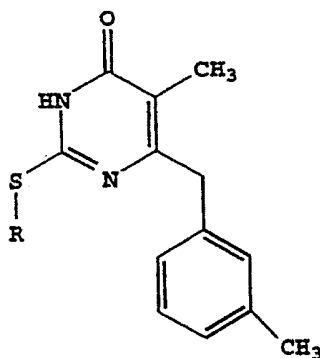
každá X , která může být identická nebo různá pokud n je větší než 1, je halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogenalkyl, C_1 - C_4 alkoxykupina, C_1 - C_4 alkylthioskupina, C_7 - C_9 aralkyloxykupina, fenyl, hydroxymethyl, hydroxykarbonyl, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl nebo nitroskupina.

Výhodné jsou ty sloučeniny, ve kterých buď R^1 nebo R^2 je hydroxyl a druhá skupina R^1 nebo R^2 je C_1 - C_4 alkyl a X je halogen.

V jiném provedení způsobu podle tohoto vynálezu, sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory aP2 vhodné pro zde uvedené použití jsou popsány v A. Mai a kol.

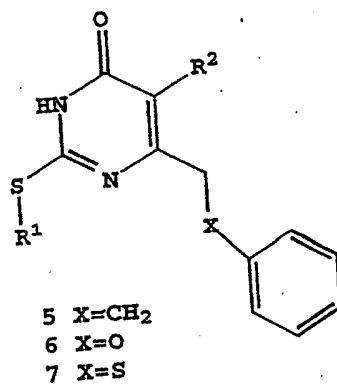
„Dihydro(alkylthio)-naphthylmethyl)oxypyrimidines: Novel Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of the S-DABO Series“, J. Med. Chem., 1997, 40, 1447 - 1454, které mají vzorec

XIVA

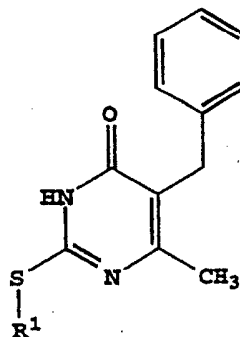


- 3a R = sek.butyl
3b R = cyklopentyl
3c R = cyklohexyl

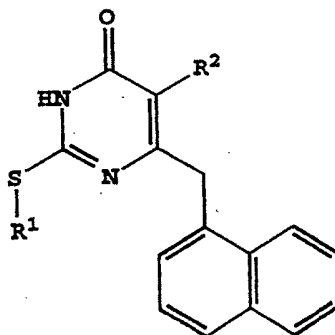
XIVB



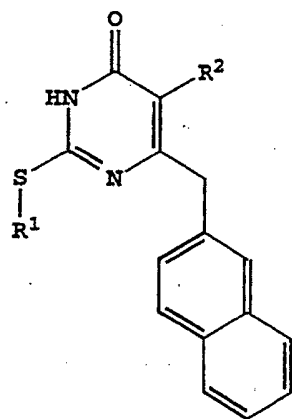
XIVC



XIVD



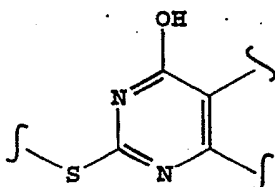
XIVE



R¹ = sek.butyl, cyklopentyl, cyklohexyl;

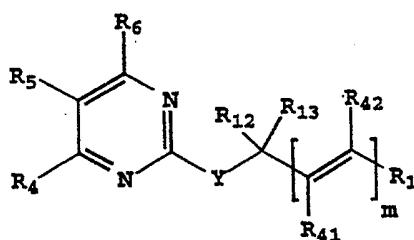
$R^2 = H, CH_3$. Vzorce XIVA - XIVE jsou uvedeny ve své ketoformě. Pro odborníka v oboru je však zřejmé, že mohou také existovat ve své enolové formě za vzniku struktur typu

XIVF



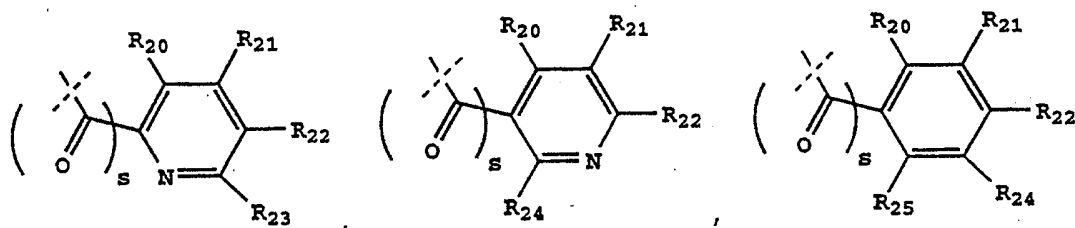
V ještě dalším provedení způsobu podle vynálezu jsou sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory $aP2$ vhodné pro zde uvedené použití uvedeny v PCT přihlášce WO 96/35678, což jsou α -substituované pyrimidin-thioalkyly a alkyletherové sloučeniny, které mají vzorec

XVI



kde m je 0 nebo 1;

R^1 je vybrána z $-CO_2R_{53}$, $-CONR_{54}R_{55}$,



kde s je 0 nebo 1, a R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} a R_{25} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z $-H$, C_1-C_6 alkylu, C_1-C_6 alkenylu, C_1-C_6 alkoxy skupiny, C_1-C_6 alkylthio skupiny, C_3-C_8 cykloalkylu, $-CF_3$, $-NO_2$, $-halogenu$, $-OH$, $-CN$, fenylu, fenylthio skupiny, $-styrylu$, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$,

-CO(R₃₁), -(CH₂)_n-N(R₃₁)(R₃₂), -C(OH)(R₃₁)(R₃₃), -(CH₂)_nN(R₃₁)(CO(R₃₃)), -(CH₂)_nN(R₃₁)(SO₂(R₃₃)), nebo kde R₂₀ a R₂₁, nebo R₂₁ a R₂₂ nebo R₂₂ a R₂₃ spolu tvoří pěti- až šesti-členný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující 0 nebo 1 kyslík, dusík nebo síru, kde nenasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 C₁-C₆ alkyly, C₁-C₆ alkoxy skupinami, -OH, -CH₂OH, -(CH₂)_n-N(R₃₁)(R₃₂), C₃-C₈ cykloalkyly, CF₃, halogeny, CO₂(R₃₁), -CON(R₃₁)(R₃₂), -CO(R₃₁), -(CH₂)_nN(R₃₁)(CO(R₃₃)), -(CH₂)_nN(R₃₁)(SO₂(R₃₃)), -CN, CH₂CF₃ nebo -CH(CF₃)₂ nebo fenyl a nasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 -C₁-C₆ alkyly, -C₁-C₆ alkoxy skupinami, -OH, -CH₂OH nebo -(CH₂)_n-N(R₃₁)(R₃₂) nebo jednou oxoskupinou (=O);

kde n je 0 až 3 a R₃₁, R₃₂ a R₃₃ jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z

-H,

C₁-C₆ alkylu,

fenylu případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C₁-C₆ alkyly, C₁-C₆ alkoxy skupinami, -CF₃, -OH nebo -CN,

nebo kde R₃₁ a R₃₂ spolu s připojeným dusíkem tvoří kruh vybraný z -pyrrolidiny, -piperidiny, -4-morfoliny, -4-thiomorfoliny, -4-piperaziny, -4-(1-C₁-C₆alkyl)piperaziny nebo jednotku vybranou z:

1-cyklohexeny, 2-pyrimidiny, 4-pyrimidiny, 5-pyrimidiny, 2-imidazoly, 4-imidazoly, 2-benzothiazoly, 2-benzoxazoly, 2-benzimidazoly, 2-oxazoly, 4-oxazoly, 2-thiazoly, 3-isoxazoly, 5-isoxazoly, 5-methyl-3-isoxazoly, 5-fenyl-3-isoxazoly, 4-thiazoly, 3-methyl-2-pyraziny, 5-methyl-2-pyraziny, 6-methyl-2-pyraziny, 5-chlor-2-thieny, 3-fury, benzofuran-2-yl, benzothien-2-yl, 2H-1-benzopyran-3-yl, 2,3-dihydrobenzopran-5-yl, 1-methylimidazol-2-yl, chinoxalin-2-yl, piperon-5-yl, 4,7-

dichlorbenzoxazol-2-ylu, 4,6-dimethylpyrimidin-2-ylu, 4-methylpyrimidin-2-ylu, 2,4-dimethylpyrimidin-6-ylu, 2-methylpyrimidin-4-ylu, 4-methylpyrimidin-6-ylu, 6-chlorpiperon-5-ylu, 5-chlorimidazol[1,2-a]pyridin-2-ylu, 1-H-inden-3-ylu, 1-H-2-methyl-inden-2-ylu, 3,4-dihydronaft-1-ylu, S-4-isopropenylcyklohexen-1-ylu nebo 4-dihydronaft-2-ylu;

kde R_{53} je vybrána z -H, C_1 - C_6 alkylu, C_3 - C_6 cykloalkylu, fenylu (případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1 - C_6 alkyly, C_1 - C_6 alkoxy skupinami, $-CF_3$, $-OH$, $-CN$) nebo z pěti nebo šestičlenného nenasyceného kruhu obsahujícího 0 nebo 1 kyslík, dusík nebo síru, kde nenasycený kruh může být případně substituován -H, C_1 - C_6 alkylem, C_1 - C_6 alkoxy skupinou, $-OH$, $-CH_2OH$ nebo $-(CH_2)_n$ - $N(R_{31})(R_{32})$;

kde R_{54} a R_{55} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z -H, C_1 - C_6 alkylu, allylu nebo fenylu (případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1 - C_6 alkyly, C_1 - C_6 alkoxy skupinami nebo $-CF_3$) nebo bráno dohromady s připojeným dusíkem tvoří kruh vybraný z -pyrrolidiny, -piperidiny, -4-morfoliny, -4-thiomorfoliny, 4-piperaziny, -4-(1- C_1 - C_6 alkyl)piperaziny;

R_{41} a R_{42} jsou stejné nebo různé, jsou vybrány z -H a C_1 - C_4 alkylu;

R_{12} je vybrána z -H, C_1 - C_6 alkylu, $-C_3$ - C_6 cykloalkylu, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})(C_1-C_6 \text{ alkylu})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ alkylu})$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ nebo CF_3 ;

R_{13} je vybrána z -H, C_1 - C_6 alkylu nebo CF_3 ;

Y je vybrána z $-SO-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, nebo $-O-$;

R_4 je $-OH$;

R_5 je vybrána z $-H$, C_2H_4OH , $-C_2H_4-O-TBDMS$, halogenu, $-C_3-C_6$ cykloalkylu, C_1-C_3 alkoxy skupiny, $-CH_2CH_2Cl$ nebo C_1-C_4 alkylu, s podmínkou, že R_5 není isobutyl;

nebo, když R_6 je hydroxyl, R_4 a R_5 bráno dohromady tvoří pěti nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, který spolu s pyrimidinovým kruhem tvoří skupinu sestávající z 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu, 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu furo[2,3-d]pyrimidinu, 5,6-dihydro-furo[2,3-d]pyrimidinu, thieno[2,3-d]pyrimidinu, 5,6-dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidinu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinu, 1H-purinu, pyrimido[4,5-d]pyrimidinu, pteridinu, pyrido[2,3-d]pyrimidinu nebo chinazolinu, kde nenasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxy skupinami, $-OH$, CH_2OH nebo $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cykloalkyly, $-CF_3$, -halogeny, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$ a nasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxy skupinami, $-OH$, CH_2OH nebo $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ nebo jednou oxoskupinou ($=O$);

a

R_6 je vybrána z $-H$, $-OH$, halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{61})$, $-CO(R_{61})$ nebo $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$, kde R_{61} a R_{62} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z

$-H$,

C_1-C_6 alkylu,

fenylu případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxyly, $-CF_3$, $-OH$ nebo $-CN$,

nebo kde R_{61} a R_{62} spolu s připojeným dusíkem tvoří kruh vybraný z -pyrrolidinyly, -piperidinyly, -4-morfolinyly, -4-thiomorfolinyly, -4-piperazinyly nebo -4- $(C_1-C_6alkyl)piperazinyly$; nebo

jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydráty, N-oxidy a solváty.

Výhodné provedení představuje pyrimidin-thioalkyl a alkylether, kde

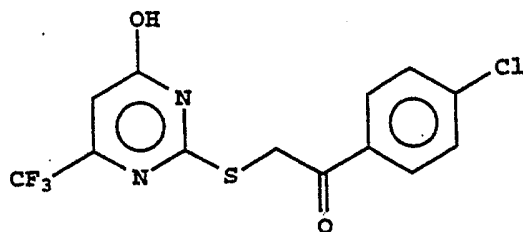
R_4 je -OH; a

R_6 je vybrána z -H, halogenu, -CN, -CF₃, -CO₂(R₁₆), -CO(R₆₁) nebo -C(O)N(R₆₁)(R₆₂), výhodně CF₃.

Výhodné provedení představují sloučeniny vzorce XVI, kde s je 0 nebo 1 a Y je -S- nebo O; zvláště výhodně je Y -S-.

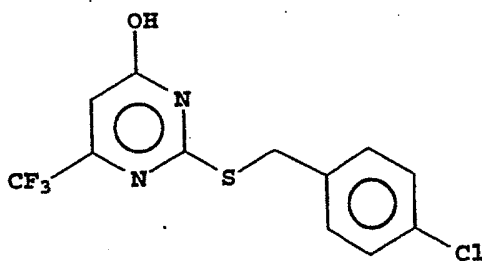
Výhodné pyrimidinové deriváty mají vzorce

XVIA



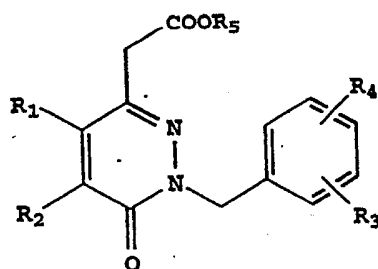
a

XVIB

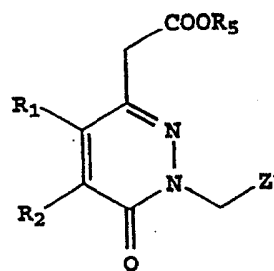


které mohou být připraveny postupem uvedeným ve WO 96/35678.

Jiné provedení způsobu podle vynálezu zahrnuje použití inhibitorů ap2, kterými jsou deriváty pyridazinonu. Francouzský patent č. 2 647 676 popisuje sloučeniny, které mají aktivitu jako inhibitory ap2 a jsou tak vhodné ke zde uvedenému použití, které mají vzorce



XVIIA



XVIIB

kde R_1 a R_2 jsou H, alkyl, aryl nebo arylalkyl, kde alkyl může zahrnovat jako substituenty halogen, CF_3 , CH_3O , CH_3S , NO_2 , nebo R_1 a R_2 spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny, tvoří methylenedioxykupinu, nebo

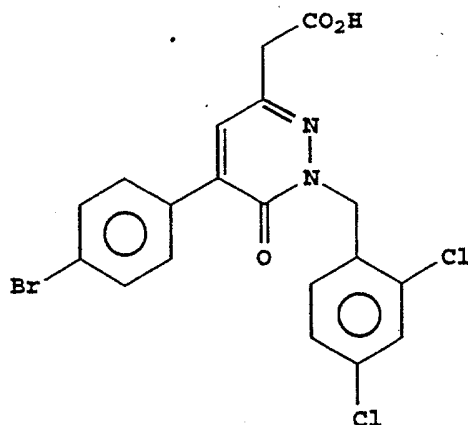
R_1 a R_2 mohou tvořit C_3 - C_7 nearomatický kruh, nebo heterocykl, kterým může být pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indol nebo pyrazol, nebo heterocykl obsahující kyslík, kterým může být pyran nebo furan, nebo heterocykl obsahující síru, kterým může být thiopyran nebo thiofen; přičemž heterocykly jsou případně substituovány halogenem nebo alkylem,

R_3 a R_4 jsou H, alkyl, halogen, CF_3 , CH_3O , CH_3S nebo NO_2 , nebo R_3 a R_4 s uhlíky, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit methylenedioxykupinu,

R_5 je H a

Z je heterocykl, kterým může být pyridin, thiazol, benzothiazol, benzimidazol nebo chinolin, přičemž skupina Z může být případně substituována halogenem nebo alkylem.

Výhodný derivát pyridazinonu je



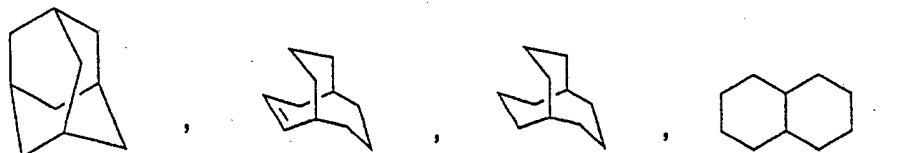
který může být připraven způsobem popsáným ve francouzském patentu č. 2 647 676.

Výhodné inhibitory aP2 pro zde popsané použití zahrnují oxazolový kruh.

Pokud není uvedeno jinak, pojem „nižší alkyl“ „alkyl“ nebo „alk“, jak je zde použit sám nebo jako část jiné skupiny, zahrnuje uhlovodíky s jak přímým, tak rozvětveným řetězcem, které obsahují 1 až 40 uhlíků, výhodně 1 až 20 uhlíků, zvláště výhodně 1 až 12 uhlíků, v normálním řetězci, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, oktyl, 2,2,4-trimethylpentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, různé jejich izomery s rozvětveným řetězcem a podobně, stejně jako tyto skupiny zahrnující 1 až 4 substituenty, jako je halogen, například F, Br, Cl nebo I nebo CF₃, alkoxyskupina, aryl, aryloxyskupina, aryl(aryl) nebo diaryl, arylalkyl, arylalkoxyskupina, alkenyl, cykloalkyl, cykloalkylakyl, cykloalkylalkoxyskupina, aminoskupina, hydroxyskupina, acyl, heteroaryl, heteroaryloxykupina, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxyskupina, aryloxyalkyl, arylaoxyaryl, alkylamidoskupinu, akanoylaminoskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, thiol, halogenalkyl, trihalogenalkyl a/nebo alkylthioskupinu.

Pokud není uvedeno jinak, pojem „cykloalkyl“, jak je zde použit sám nebo jako část jiné skupiny, zahrnuje nasycené nebo částečně nenasycené (obsahující 1 nebo 2 dvojně vazby) cyklické uhlovodíkové skupiny obsahující 1 až 3 kruhy, zahrnující monocyklický alkyl, bicyklický alkyl a tricyklický alkyl obsahující celkově 3 až 20 atomů uhlíku tvořících kruhy, výhodně 4 a 12 uhlíků, tvořících kruh, a

které mohou být kondenzované s 1 nebo 2 aromatickými kruhy, jak je popsáno pro aryl, které zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklodecyl a cyklododecyl a cyklohexenyl,



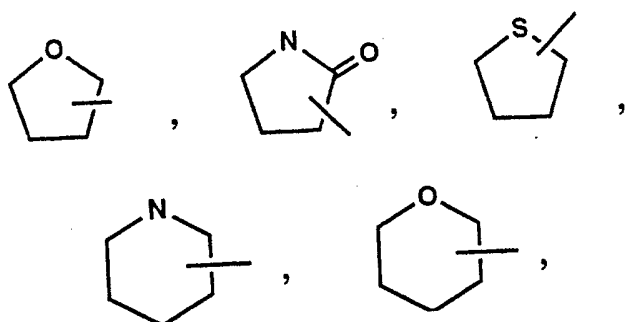
příčemž každá ze skupin může být případně substituovaná 1 až 4 substituenty, jako je halogen, alkyl, alkoxykupina, hydroxykupina, aryl, aryloxykupina, arylalkyl, cykloalkyl, alkylamidokupina, nitroskupina, kyanoskupina, thiolová a/nebo alkylthioskupina.

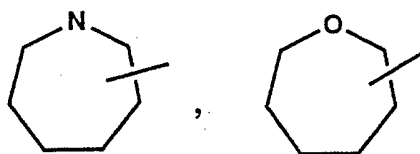
Pokud není uvedeno jinak, pojem „aryl“ nebo „Ar“, jak je zde použit sám nebo jako část jiné skupiny, označuje monocyklické a bicyklické aromatické skupiny obsahující 6 až 10 atomů uhlíku v kruhové části (jako je fenyl nebo naftyl) a mohou případně zahrnovat jeden až tři další kruhy kondenzované s Ar (jako je arylový, cykloalkylový, heteroarylový nebo cykloheteroalkylový kruh) a mohou být případně substituované na vhodných atomech uhlíku 1, 2, 3 nebo 4 skupinami vybranými z vodíku, halogenu, halogenalkylu, alkylu, halogenalkylu, alkoxykupiny, halogenalkoxykupiny, alkenylu, trifluormethylu, trifluoromethoxykupiny, alkynylu, cykloalkylalkylu, cykloheteroalkylu, cykloheteroalkylalkylu, arylu, hetroarylu, arylalkylu, aryloxykupiny, aryloxyalkylu, arylalkoxykupiny, arylthioskupiny, arylazoskupiny, heteroarylalkylu, heteroarylalkenylu, heteroarylheteroarylu, heteroaryloxykupiny, hydroxykupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, substituované aminoskupiny, kde aminoskupina zahrnuje 1 nebo 2 substituenty (kterými jsou alkyl, aryl nebo

jakákoli z jiných arylových sloučenin uvedených v definicích), thiolové skupiny, alkylthioskupiny, arylthioskupiny, heteroarylthioskupiny, arylthioalkylu, alkoxyarylthioskupiny, alkylkarbonylu, arylkarbonylu, alkylaminokarbonylu, arylaminokarbonylu, alkoxykarbonylu, amiokarbonylu, alkylkarbonyloxyskupiny, arylkarbonyloxyskupiny, alkylkarbonylaminoskupiny, arylkarbonylaminoskupiny, arylsulfinylskupiny, arylsulfinylalalkylu, arylsulfonylaminoskupiny nebo arylsulfonaminokarbonylu.

Pokud není uvedeno jinak, pojem „aralkyl“, „arylalkyl“ nebo „aryl nižší alkyl“, jak je zde použit sám nebo jako část jiné skupiny, označuje alkylové skupiny, jak jsou uvedeny výše, mající arylový substituent, jako je benzyl nebo fenethyl nebo naftylpropyl nebo aryl, jak jsou definovány výše.

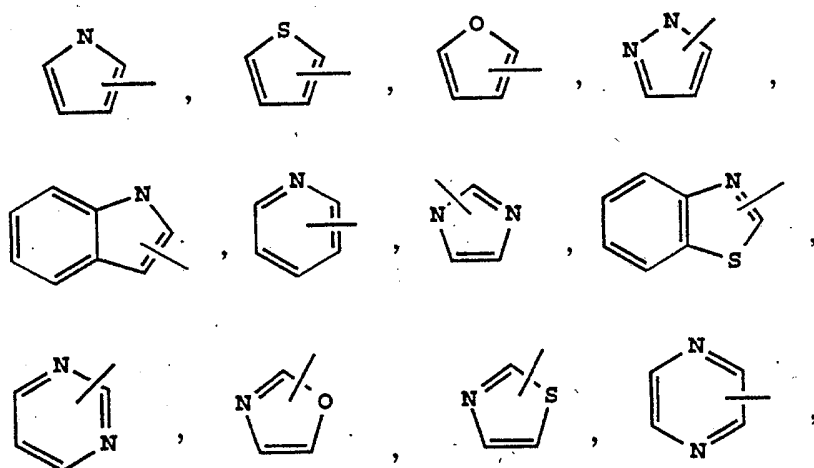
Pokud není uvedeno jinak, pojem „cykloheteroalkyl“, jak je zde použit sám nebo jako část jiné skupiny, označuje 5-, 6- nebo 7- členný nasycený nebo částečně nenasycený kruh, který zahrnuje 1 až 2 heteroatomy, jako je dusík, kyslík a/nebo síra, napojené na atom uhlíku nebo heteroatom, kde je to možné, případně přes linker $(CH_2)_p$ (kde p je 1, 2 nebo 3), jako jsou





a podobně. Výše uvedené skupiny mohou obsahovat 1 až 3 substituenty, jako jsou jakékoli ze substituentů pro alkyl nebo aryl, jak jsou definovány výše. Kromě toho může být jakýkoli z výše uvedených kruhů kondenzovaný na 1 nebo 2 cykloalkylové, arylové, heteroarylové nebo cykloheteroalkylové kruhy.

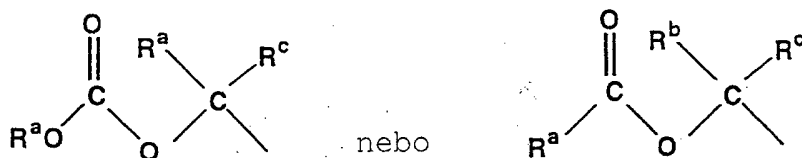
Pokud není uvedeno jinak, pojem „heteroaryl“ (také odkazy na heteroaryl), jak je zde použit sám nebo jako část jiné skupiny, označuje 5- nebo 6- členný aromatický kruh, který zahrnuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy, jako je dusík, kyslík nebo síra, a tyto kruhy kondenzované na arylový, aryloalkylový, heteroarylový nebo cykloheteroalkylový kruh (například benzothiofenyl, indolyl) napojené přes atom uhlíku nebo heteroatom, kde je to možné, případně přes linker $(CH_2)_p$ (který je definován výše) jako je



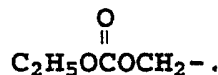
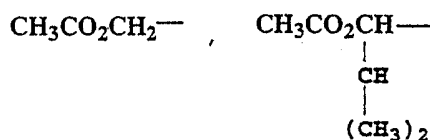
a podobně.

Heteroarylové skupiny zahrnující výše uvedené skupiny mohou případně obsahovat 1 až 4 substituenty, jako je kterýkoli ze substituentu uvedených pro aryl. Kromě toho mohou být výše uvedené kruhy kondenzovány na cykloalkylový, arylový, heteroarylový nebo cykloheteroalkylový kruh.

Pojem „proléčivové estery“ jak je zde použit, zahrnuje proléčivové estery, které jsou známe ze stavu techniky jak pro fosforečné tak pro karboxylové kyseliny, jako jsou estery karboxylových kyselin, jako je methyl, ethylbenzyl a podobně. Jiné příklady zahrnují následující skupiny: (1-alkanoyloxy)alkyl jako jsou

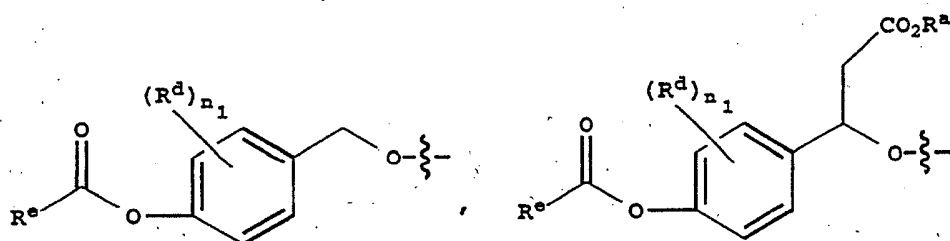
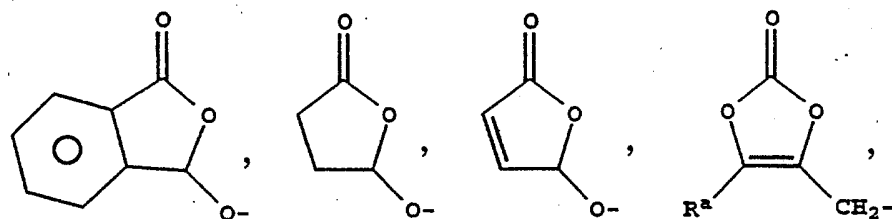


kde R^a , R^b a R^c jsou H, alkyl, aryl nebo aryl-alkyl; avšak R^aO nemůže být HO. ^ppříklady těchto proléčivových esterů zahrnují

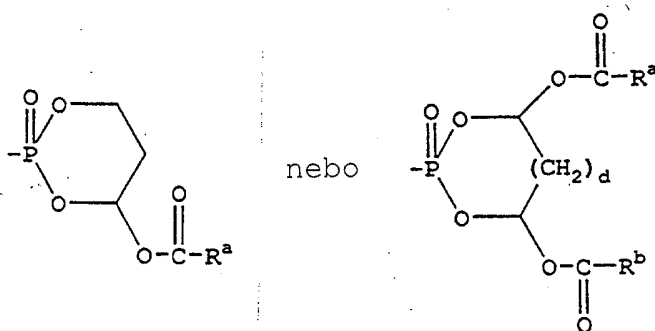


t- $\text{CH}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{CH}_2-$, nebo

Jiné příklady vhodných proléčivových esterů zahrnují



kde R^a může být H, alkyl (jako je methyl nebo t-butyl), arylalkyl (jako je benzyl) nebo aryl (jako je fenyl); R^d je H, alkyl, halogen nebo alkoxykupina, R^e je alkyl, aryl, arylalkyl nebo alkoxy a n_1 je 0, 1 nebo 2; nebo



(d je 0 až 3)

Kde je inhibitor aP2 ve formě kyseliny, může tvořit farmaceuticky přijatelnou sůl, jako je sůl s alkalickým kovem, jako je lithium, sodík nebo draslík, sůl s kovem alkalických zemin jako je vápník nebo hořčík a zinkem nebo hliníkem a jinými kationty, jako je amoniový, cholinový, diethanolaminový, ethylendiaminový, b-butylaminový, t-oktylaminový a dehydroabietylaminový.

Kde je to žádoucí, mohou být inhibitory aP2 použity v kombinaci s jinými antiatherosklerotickými léčivy která mohou být podávána v souladu s tímto vynálezem orálně ve

stejně dávkovací formě, v oddělené orální dávkovací formě nebo injekčně.

Očekává se, že použití inhibitoru aP2 v kombinaci s jiným antiatherosklerotickým léčivem (činidlem) dává antiatherosklerotické výsledky vyšší, než jsou možné u každého z těchto léčiv samostatně a vyšší než spojené aditivní antiatherosklerotické účinky vyvolané těmito léčivy.

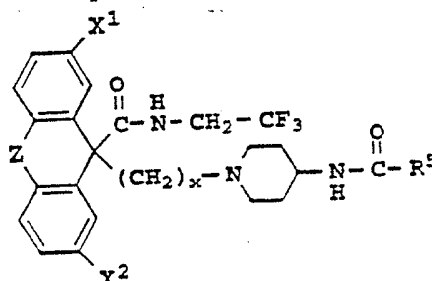
Jinými antiatherosklerotickými léčivy použitými ve způsobech podle vynálezu jsou inhibitory MTP popsané v US patentu č. 5 595 872, US patentu č. 5 739 125, US patentu č. 5 712 279, US patentu č. 5 760 246, US patentu č. 5 827 875

US patentu č. 5 885 983 a US patentové přihlášce č. 09/175,180 podané 20. října 1998, nyní US patent č. Výhodné jsou všechny výhodné MTP inhibitory popsané v každé z výše uvedených patentů a přihlášek.

Na všechny výše uvedené US patenty a přihlášky se tímto odkazuje.

Nejvíce výhodné inhibitory MTP pro použité v souladu s tímto vynálezem zahrnují výhodné MTP inhibitory uvedené v US patentu č. 5 739 135 a 5 712 279 a US patentu č. 5 5760 246.

Výhodné sloučeniny v US patentu č. 5 739 135 a 5 712 279 pro zde uvedené použití jsou sloučeniny vzorce

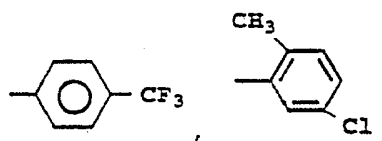


kde Z je vazba;

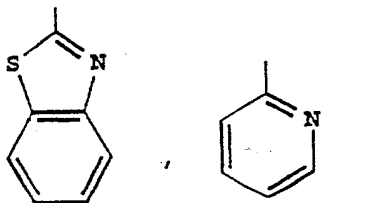
X^1 a X^2 jsou H;

R^5 je aryl, jako je fenyl substituovaný

(1) arylem, jako je fenyl,

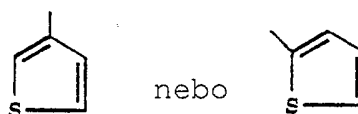


(2) heteroarylem, jako je



(3) halogenem, jako je Cl

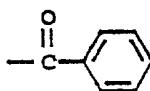
R^5 je heteroaryl, jako je



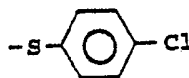
nebo

substituované

(1) aroylem, jako je

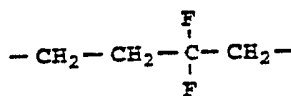


(2) alkylthioskupinou, jako je



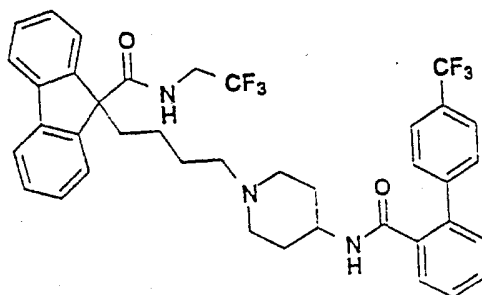
kde substituent R^5 je výhodně v sousední pozici k uhlíku napojeném na $\text{C}=\text{O}$.

$(\text{CH}_2)_x$ je $-(\text{CH}_2)_4-$ nebo

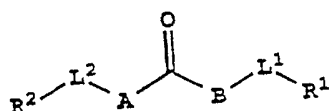


Nejvýhodnější je

9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzoyl]amino]-1-piperinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-9H-fluoren-9-karboxamid

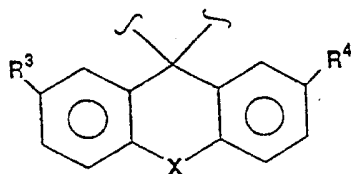


Výhodné sloučeniny v US patentu č. 5 760 246 pro zde uvedené použití jsou sloučeniny inhibitorů MTP, které mají vzorec



kde A je NH,

B je



X je vazba, kyslík nebo síra; R³ a R⁴ jsou nezávisle H nebo F.

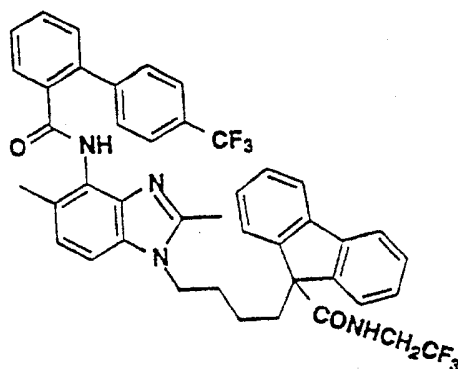
Výhodnými skupinami R¹ jsou aryl, výhodně fenyl, heteraryl, výhodně imidazolyl nebo pyridyl (výhodně substituované jedním z výhodných substituentů R¹: arylkarbonylamínoskupinou, heterarylkarbonylamínoskupinou, cykloalkylkarbonylamínoskupinou, alkoxykarbonylamínoskupinou, alkylsulfonylamínoskupinou, arylsulfonylamínoskupinou, heterarylsulfonylamínoskupinou, PO(OAlkyl)₂, heteroarylthioskupinou, benzthiazol-2-thioskupinou, imidazol-2-thioskupinou, alkylem nebo alkenylem, cykloalkylem, jako je cyklohexyl, nebo skupinou 1,3-dioxan-2-yl.

Výhodné skupiny R^2 jsou alkyl, polyfluoralkyl (jako je 1,1,1-trifluorethyl), alkenyl, aryl nebo heteroaryl (výhodně substituované jedním z výhodných výše uvedených substituentů R^2) nebo $PO(OAlkyl)_2$.

Pokud je R^2 alkyl, 1,1,1-trifluorethyl nebo alkenyl, je vhodné, aby R^1 byla jiná než alkyl nebo alkenyl.

Je výhodné, aby L^1 obsahovala 1 až 5 atomů v lineárním řetězci a L^2 byla vazba nebo nižší alkylen.

Nejvýhodnější je



Jiné antiatherosklerotické činidlo může být inhibitor HMG CoA reduktázy, který zahrnuje, ale není omezen na mevastatin a příbuzné sloučeniny, jak jsou popsány v US patentu č. 3 983 140, lovastatin (mevinolin) a příbuzné sloučeniny, jak jsou popsány v US patentu č. 4 231 938, pravastatin a příbuzné sloučeniny, jako jsou popsány v US patentu č. 4 346 227, simvastatin a příbuzné sloučeniny, jak jsou popsány v US patentu č. 4 448 784 a 4 450 171, přičemž pravastatin, lovastatin nebo simvastatin je výhodný. Jiné inhibitory HMG CoA reduktázy, které lze použít, zahrnují, ale nejsou omezeny na fluvastatin, popsány v US patentu č. 5 354 772, cerivastatin popsány v US patentu č. 5 006 530 a 5 177 080, atorvastatin popsány v US patentech č. 4 681 893, 5 273 995, 5 385 929 a

5 686 104, pyrazolové analogy derivátů mevalonolaktonu, jak jsou popsány v US patentu č. 4 613 610, indenové analogy derivátů mevalonolaktonu, jak je popsáno v PCT přihláškách WO 86/03488, 6-[2-(substituovaný pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ony a jejich deriváty, jak jsou popsány v US patentu č. 4647 576, Searle SC-45355 (deriváty 3-substituované kyseliny pentandiové) dichloracetát, imidazolové analogy mevalonolaktonu, jak jsou popsány v PCT přihlášce WO 86/07054, deriváty kyseliny 3-karboxy-2-hydroxy-propanfosfonové, jak jsou popsány ve francouzském patentu č. 2 596 393, deriváty 2,3-disubstituovaného pyrrolu, furanu a thiofenu, jak jsou popsány v evropské patentové přihlášce č. 0221025, naftylové analogy mevalonolaktonu, jak jsou popsány v US patentu č. 4 686 237, oktahydronaftaleny, jak jsou popsány v US patentu č.

4 499 289, ketoanalogy mevinolinu (lovastatinu), jak jsou popsány v evropské patentové přihlášce č. 0 142 146 A2, stejně jako jiné známé inhibitory HMG CoA reduktázy.

Kromě toho, sloučeniny kyseliny fosfinové vhodné pro inhibici HMG CoA reduktázy pro zde uvedené použití jsou popsány v GB 2 205 837.

Inhibitory skvalensyntetázy vhodné pro zde uvedené použití zahrnují ale nejsou omezeny na α -fosfonosulfonáty popsané v US patentu č. 5 712 396, popsané v Biller a kol., J. Med. Chem., 1988, sv. 31, č. 10 str. 1869 - 1871 zahrnující isoprenoid (fosfinylmethyl)fosfonaty, stejně jako jiné inhibitory skvalensyntetázy, jak jsou popsány v US patentu č. 4 871 721 a 4 924 024.

Kromě toho jiné inhibitory skvalensyntetázy vhodné pro zde uvedené použití zahrnují terpenoidní pyrofosfáty popsané v P. Ortiz de Montellano a kol., J. Med. Chem., 197, 20, 243 - 249, farnesyldifosfátový analog A a

preskvalenpyrofosfátové analogy (PSQ-PP) jak jsou popsány v Corey a Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98,

1291 - 1293, fosfinylfosfonaty popsané v McClard, R. W. a kol., J.A.C.S., 1987, 109, 5544 a cyklopropány uvedené v Cason, T. L., disertační práce, červen 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, abstrakt, seznam, str. 16, 17, 40 - 43, 48 - 51, abstrakt.

Výhodné jsou pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin a cerivastatin.

Na všechny výše uvedené americké přihlášky se tímto odkazuje.

Jiná léčiva snižující hladinu cholesterolu pro zde uvedené použití zahrnují, ale nejsou omezena na antihyperlipoproteinemická činidla, jako jsou deriváty fibrové kyseliny, jako je fenofibrat, gemfibrozil, clofibrat, bezafibrat, ciprofibrat, clinofibrat a podobně, probucol a příbuzné sloučeniny, jako jsou sloučeniny uvedené v US patentu č. 3 674 836, přičemž probucol a gemfibrozil jsou výhodné, sekvestranty žlučové kyseliny, jako jsou cholestyramin, colestipol a DEAE-Sephadex (Secholex[®], Polidexide[®]), dále clofibrat, lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-substituované deriváty ethanolaminu, imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstaton (THL), istigmastanylfosforylcholin (SPC, Roche), aminocyklodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivát azulenu), melinamid (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 a CL-283,546 (disubstituované deriváty močoviny), kyselina nikotinová, acipimox, acifran, neomycin, kyselina p-aminosalicylová, aspirin, deriváty poly(diallylmethylaminu) jak jsou popsány v US patentu č. 4 759 923, kvarterní amin poly(diallyldimethylamoniumchlorid) a ioneny, jako jsou

popsány v US patentu č. 4 027 009 a jiná známá činidla snižující hladinu sérového cholesterolu.

Na výše uvedené US patenty se tímto odvolává.

Jinými antiatherosklerotickými léčivy mohou být také duální agonisté PPAR α/γ , jako jsou popsány v Murakami a kol. „A novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferator - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats“, Diabetes 47, 1841 - 1847 (1998).

Jinými antiatherosklerotickými léčivy mohou být inhibitory ACAT, jako jsou ty popsané v „The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters“, Nicolosi a kol., Atherosclerosis (Shannon, Ireland). (1998), 137(1), 77-85; „The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoproteins“, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16 (1), 16 - 30; RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor“, Smith, C., a kol, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 7(1), 47 - 50; „ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals“, Krausa a kol., Etidor(s): Fuffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Nannfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 17 - 98, Bulbisher: CRC, Boca Raton, Fla.; „ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents“, Sliskovic a kol., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204 - 25; „Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development

of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout a kol., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.

Jinými antiatherosklerotickými činidly mohou také být inhibitory lipoxygenázy zahrnující inhibitor 15-lipoxygenázy (15-LO), jako jsou deriváty benzimidazolu jak jsou popsány ve WO 97/12615, inhibitory 15-LO, jak jsou popsány ve WO 97/12613, isothiazolony, jak jsou popsány ve WO 96/38144 a inhibitory 15-LO, jak jsou popsány v Sendobry et al. „Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199 - 1206, a Cornicelli et al., „15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11 - 20.

Inhibitor aP2 bude použit v hmotnostním poměru k jinému antiatherosklerotickému činidlu (když bude přítomno) v souladu s tímto vynálezem v rozmezí od asi 500 : 1 do asi 1 : 500, výhodně od asi 100 : 1 do asi 1 : 100.

Podávaná dávka musí být pečlivě zvolena v závislosti na věku, hmotnosti a stavu pacienta, stejně jako způsobu podávání, dávkovací formě a režimu a žádanému výsledku.

Dávky a vytváření směsí týkající se jiných antitatherosklerotických činidel jsou stejné, jak byly uvedeny u výše uvedených různých patentů a přihlášek.

Dávky a vytváření směsí budou pro jiná použitá antiatherosklerotická činidla tam, kde je to aplikovatelné, stejné, jako je uvedeno v nejnovějším vydání Physicians' Desk Reference.

U orálního podávání může být dosaženo uspokojivých výsledků při použití inhibitoru MTP v množství v rozmezí od asi 0,01 mg/kg až asi 100 mg/kg a výhodně od asi 0,1 mg/kg do asi 75 mg/kg, jednou do čtyřikrát denně.

Výhodné orální dávkové formy, jako jsou tablety nebo kapsle, budou obsahovat inhibitory MTP v množství od asi 1 do asi 500 mg, výhodně od asi 2 do asi 400 mg, a zvláště výhodně od asi 5 do asi 250 mg, jednou až čtyřikrát denně.

Pro parenterální podávání budou inhibitory MTP použity v množství v rozsahu od asi 0,005 mg/kg do asi 10 mg/kg a výhodně od asi 0,005 mg/kg do asi 8 mg/kg, jednou až čtyřikrát denně.

U orálního podávání může být uspokojivých výsledků dosaženo použitím inhibitoru HMG CoA reduktázy, například pravastatinu, lovastatinu, simvastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu nebo cerivastatinu v použité dávce uvedené v Physician's Desk Reference, jako je v množství v rozmezí od asi 1 do 2000 mg a výhodně od asi 4 do asi 200 mg.

Inhibitory skvalensyntetázy mohou být použity v dávkování v množství v rozmezí od asi 10 mg do asi 2000 mg a výhodně od asi 25 mg do asi 200 mg.

Výhodná orální dávkovací forma, jako jsou tablety nebo kapsle, bude obsahovat inhibitor HMG CoA reduktázy v množství od asi 0,1 do asi 100 mg, výhodně od asi 5 do asi 80 mg a zvláště výhodně od asi 10 do asi 40 mg.

Výhodná orální dávkovací forma, jako jsou tablety nebo kapsle, bude obsahovat inhibitor skvalensyntetázy v množství od asi 10 do asi 500 mg, výhodně od asi 25 do asi 200 mg.

Inhibitor aP2 a jiné antiatherosklerotické činidlo mohou být použity spolu ve stejné orální dávkovací formě

nebo v oddělených orálních dávkovacích formách užívaných ve stejné době.

Výše popsané kompozice mohou být podávány v dávkovacích formách, jak je popsáno výše, v jedné nebo rozdělené dávce jednou až čtyřikrát denně. Může být vhodné začít u pacienta s nízkými dávkami a postupně se dopracovat vyšších dávek.

Je možno připravit tablety o různých velikostech, například o celkové hmotnosti asi 2 až 2000 mg, které obsahují jednu nebo obě aktivní látky ve výše popsaných rozmezech, se zbytkem fyziologicky přijatelným nosičem jiných látek podle přijaté farmaceutické praxe. Tyto tablety mohou být samozřejmě opatřeny rýhami pro přípravu dělených dávek. Obdobně lze formulovat želatinové kapsle.

Kapalné kompozice mohou být také připraveny rozpuštěním nebo suspendováním jedné nebo kombinace aktivních látek v obvyklých kapalných nosičích přijatelných pro farmaceutické podávání, aby se dosáhlo požadované dávky jednou až čtyřmi čajovými lžičkami.

Tyto dávkovací formy mohou být podávány pacientovi na léčení v jedné až čtyřech dávkách za den.

Podle jiné modifikace, aby se dosáhlo jemnější regulace dávkování, mohou být aktivní látky podávány odděleně v individuálních dávkovacích jednotkách ve stejný čas nebo v pečlivě koordinovaných časech. Jelikož hodnoty v krvi se vytváří a jsou udržovány regulací dávkování, stejný výsledek se dosahuje současnou přítomností dvou látek. Tyto látky mohou být individuálně formulovány v oddělených dávkovacích jednotkových formách obdobným způsobem, jak je výše popsáno.

Výše popsané kompozice budou podávány po prodlouženou dobu, to je po dobu, kdy trvají atherosklerotické podmínky. Mohou být také použity formy se zpožděným uvolněním nebo

takové kompozice, které mohou poskytovat tato množství dvakrát týdně, týdně, měsíčně a podobně.

Při provádění způsobu podle vynálezu bude použita farmaceutická kompozice obsahující alespoň jeden inhibitor aP2 s nebo bez antiatheroskleotického činidla ve spojení s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem. Tato farmaceutická kompozice může být vytvořena za použití obvyklých pevných nebo kapalných nosičů nebo ředidel a farmaceutických aditiv typu vhodného pro způsob žádaného podávání. Sloučeniny mohou být podávány savčím druhům zahrnujícím lidi, opice, psy atd. orálním způsobem, například ve formě tablet, kapslí, granulí nebo prášků nebo mohou být podávány parenterálním způsobem ve formě injektovatelných preparátů. Dávka pro dospělé je výhodně mezi 50 a 2000 mg za den, která může být podávána v jedné dávce nebo ve formě individuálních dávek od 1 do 4 krát za den.

Typická kapsle pro orální podávání obsahuje inhibitor aP2 (250 mg), laktózu (75 mg) a stearát hořečnatý (15 mg). Směs se proseje přes síta 60 mesh a zabalí do želatinové kapsle č. 1.

Typické injektovatelné preparáty jsou vyráběny aseptickým umístěním 250 mg inhibitoru aP2 do ampule, aseptickou lyofilizací a zatavením. Pro použití se obsah ampule smíchá s 2 ml fyziologického roztoku pro přípravu injektovatelného preparátu.

Sloučeniny dostatečně vyhovující výše uvedeným strukturním požadavkům mohou být zjištěny použitím testovacího systému in vitro, který měří potenciál inhibitoru aP2 nahrazením fluorescenčního substrátu z aP2 pomocí inhibitoru. Inhibiční konstanty (hodnoty K_i) pro inhibitory mohou být stanoveny dále popsanými metodami.

Příprava přečištěného rekombinantního lidského proteinu aP2

Rekombinantní lidský protein aP2 byl vyroben standardní technologií (rekombinantní DNA). V typickém případě je aP2 produkován heterologní expresí v kmenu *E. coli* BL21 (D53) transformovaném vektorem PET11a obsahujícím cDNA lidského aP2 o plné délce (Baxa C. A., Sha R. S., Buelte M. K., Smeth A. J., Matarese V., Chinander L. L., Boundy K. L. a Bernlohr D. A. (1989). Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA (Lidský protein vázající adipocytový lipid: přečištění proteinu a klonování jeho komplementární DNA) *Biochemistry* 28: 8683 - 8690 a Xu, Z., Buelte, M. K., Benaszak, L. J., a Bernlohr, D. A. (1991). Expression, purification and crystallization of the adipocyte lipid binding protein (Expres, přečištění a krystalizace proteinu vázajícího adipocytový lipid) *J. Biol. Chem.* 266: 14367 - 14370). Přečištění aP2 z *E. coli* bylo provedeno způsobem popsáným Xu za vzniku esenciálního homogenního proteinu aP2 s molekulární hmotností ~14 600 daltonů a volných endogenních mastných kyselin. Přečištěný aP2 je schopen vazby na jeden mol volné mastné kyseliny na mol proteinu. Bylo dokázáno, že vazba a strukturní vlastnosti rekombinantního proteinu aP2 byly identické s proteinem aP2 izolovaným z tukové tkáně.

Zkoušky inhibitoru aP2 in vitro

Inhibitory aP2 byly vyhodnoceny homogenní kompetitivní zkouškou na bázi fluorescence za použití rekombinantního proteinu aP2 a kyseliny 1,8-anilino-naftalen-sulfonové (1,8-ANS) jako zkušebního substrátu. Tato kompetitivní zkouška byla přizpůsobením obecných dříve popsaných procedur (Kane, C. D. a Bernlohr, D. A. (1996). A simple

assay for intracellular lipid-binding proteins using placement of 1-anilino-8-sulfonic acid (Jednoduchá zkouška pro intracelulární proteiny vázající lipidy za použití vytěsnění kyseliny 1-anilino-8-sulfonové) (1996) Anal. Biochem. 233: 197 - 204 a Kurian E., Krik, W. R. a Prendargast, F. G. (1996) Affinity of fatty acid for r-rat intestinal fatty acid binding protien (Afinita masné kyseliny pro R-kryší protein vázající intestinální masné kyseliny) Biochemistry, 35 3865 - 3874). Metoda se týká zvýšení výtěžku množství fluorescence 1,8-ANS po vazbě na vazné místo aP2 pro masné kyseliny. Zkouška se provádí za použití vhodné koncentrace inhibitoru, 1,8-ANS, a proteinu aP2, za účelem vypočtení inihibiční konstanty (K_i) pro vyhodnocované sloučeniny. Výpočet K_i byl založen na proceduře dříve popsané pro výpočet disociační konstanty popsané Kurianem. Nižší hodnoty K_i ukazují na vyšší afinity sloučenin vázajících se na aP2.

Ve zkoušce prováděné pro zde popsané inhibitory byla série alikvotních dílu aP2 ($5 \mu\text{M}$) v roztoku 10 mM pufru fosforečnanu draselného (pH 7,0) smíchána s ekvimolární koncentrací testované sloučeniny, poté byla přidána série zvyšujících se koncentrací 1,8-ANS (od 0 do $5 \mu\text{M}$). Zkouška se typicky provádí v 96 jamkové destičce s automaticky prováděným přidáváním reagentů (Packard Multiprobe 104). Hodnoty fluorescence pro každý test byly stanoveny za použití přístroje Cytofluor-4000 multi-Well fluorescence plate reader (Perceptive Biosystems) za použití excitační vlnové délky 360 nm a emisní vlnové délky 460 nm nebo za použití jiných vhodných spektrofluorometrů. Při přípravě zkoušky byly testované sloučeniny původně připraveny jako 10 mM v dimethylsulfoxidu. Všechna následná ředění při zkoušce byly připraveny v 10 mM pufru fosforečnanu draselného o pH 7,0.

Rentgenová krystalografie komplexu inhibitor-aP2 může být provedena odborníkem v oboru za použití současných biofyzikálních metod a komerčně dostupných přístrojů. Tato krystalografická data mohou být použita k přesvědčivému zjištění, zda použitá sloučenina podle tohoto vynálezu splňuje strukturální požadavky nezbytné pro inhibici aP2. Příklady takovýchto rentgenových krystalografických stanovení jsou uvedeny dále:

Krystaly aP2 v komplexu s inhibitory byly typicky vytvořeny metodou visící kapky. aP2 při 8,3 mg/ml byl předzpracován s 1 - 5 mM inhibitorem v 0,1 M Tris-HCl o pH 8,0, 1% hmotn./obj. DMSO čtyři hodiny. 2 μ l kapky obsahující protein uvedený do rovnováhy se zásobním roztokem a roztok v poměru 1 : 1 byly suspendovány na plastických foliích proti 1 ml zásobního roztoku obsahujícího 2,6 - 3,0 M síran sodný v 0,1 M Tris-HCl o pH 8,0. Krystaly se typicky objevily za 2 až 3 dny a dosáhly maximální velikosti během 2 týdnů. Data byla obvykle získána ze samostatného rychle zmrazeného krystalu (Oxford Cryosystems) za použití rotační anody Rigaku a přístroje R-axis II image plate detector a Bruker multiwire area detector. Difrakce krystalů aP2 byla skvělá. Citlivost difrakce byla důsledně lepší než 2,0 Å, často pod 1,5 Å. Hodnoty byly zpracovány buď pomocí DENZO/SCALEPACK (hodnoty z R-axis II) nebo Xengen (hodnoty z Bruker). K upřesnění struktury a vytvoření modelu byl použit XPLOR za použití setu pro modelování molekul CHAIN. Po prvním kole upřesnění zkoumání map F_0-F_c typicky dovolilo snadné zabudování inhibitoru do vazebné jamky aP2. Iterativní upřesňování a přizpůsobování bylo prováděno dokud nebylo znát další zlepšení map elektronové hustoty nebo R-free.

Při pohledu na doprovodný obrázek, který je počítačově vytvořený obrázek částečné rentgenové struktury sloučeniny XVIA navázané na lidský aP2, je sloučenina XVIA na obrázku

uvedena jako světle šedá s tyčinkami a kuličkami. Zbytky Arg106, Arg126 a Tyr128 jsou nakresleny jako tmavě šedé s tyčinkami a kuličkami. Tmavé koule představují prostorový pohled na určitou vázací jamku (kapsu) zahrnující zbytky Phe16, Tyr19, Met 20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78. Substituent 4-chlorfenyl sloučeniny XVIA je uveden jako navázaný na uvedenou jamku a hydroxylová skupina je navázána na zbytky Arg-Tyr-Arg.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití inhibitoru aP2 pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.
2. Použití inhibitoru aP2 vážícího se na protein aP2 a inhibujícího jeho funkci a/nebo jeho schopnost vázat volné mastné kyseliny pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.
3. Použití inhibitoru aP2, obsahujícího donorovou nebo akceptorovou skupinu vodíkové vazby a interagujícího přímo nebo přes intervenující molekulu vody buď iontovými nebo vodíkovými vazebnými interakcemi s jedním, dvěma nebo třemi aminokyselinovými zbytky, označenými jako Arg 106, Arg 126 a Tyr 128 v lidském aP2 s proteinem aP2, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.
4. Použití inhibitoru aP2 podle nároku 3, kde donorová nebo akceptorová skupina vodíkové vazby je svojí podstatou kyselá, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.
5. Použití inhibitoru aP2 podle nároku 3, kde uvedený inhibitor aP2 obsahuje další substituent, který se váže na a/nebo interaguje s uvedenou kapsou u proteinu aP2 definovanou zhruba aminokyselinovými zbytky Phe 16, Tyr 19, Met 20, Val 23, Val 25, Ala 33, Phe 57, Thr 74, Ala 75, Asp 76, Arg 78 v lidském aP2, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

6. Použití inhibitoru aP2 podle nároku 5, kde uvedený další substituent v uvedeném inhibitoru aP2 je svojí podstatou hydrofobní, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

7. Použití inhibitoru aP2 podle nároku 5, ve kterém prostorová vzdálenost donorové/akceptorové skupiny vodíkové vazby a další skupiny substituentu v uvedeném inhibitoru aP2 je v rozsahu asi 7 až asi 15 Angstromů, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

8. Použití inhibitoru aP2 pro výrobu léku pro ošetřování diabetes typu II.

9. Použití inhibitoru aP2, kde inhibitor aP2 se používá ve formě své farmaceuticky přijatelné soli nebo svého proléčivového esteru, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

10. Použití inhibitoru aP2, který zahrnuje oxazolový nebo analogický kruh, derivát pyrimidinu nebo derivát pyridazinonu, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

11. Použití podle nároku 10, kde inhibitorem aP2 je substituovaný derivát benzoylu nebo bifenyl-2-oxazolalkanové kyseliny, derivát oxazolu, S-derivát 1-thio-4,5-difenyloxazolu, derivát fenylheterocyklického oxazolu a derivát diaryloxazolu, derivát 4,5-difenyl-

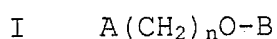
oxazolu, derivát oxazolkarboxylové kyseliny, derivát fenyloxazolyloxazolu nebo derivát 2-(4,5-diaryl)-2-oxazolybsubstituované fenoxalyalkanové kyseliny, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

12. Použití podle nároku 10, kde inhibitorem aP2 je derivát 2-benzyloxypyrimidinu, derivát dihydro(alkylthio)-(naftylmethyl)oxypyrimidinu, derivát thiouracilu, nebo derivát α -substituovaného pyrimidinthioalkylu nebo alkyletheru, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

13. Použití podle nároku 10, kde inhibitorem aP2 je derivát pyridazinonoctové kyseliny, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

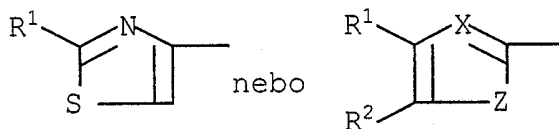
14. Použití podle nároku 10, kde inhibitorem aP2 je

(I) derivát substituované benzoylbenzen- nebo bifenyl-alkanové kyseliny mající vzorec



kde

A je skupina mající vzorec



kde

X je -N- nebo $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \end{array};$

Z je $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}=\text{N}- \end{array}, \quad -\text{N}=\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{C}- \end{array},$
 $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{N}- \end{array}, \quad -\text{S}- \quad \text{nebo} \quad -\text{O}- ;$

R^1 je vodík, nižší alkyl nebo fenyl;

R^2 je vodík nebo nižší alkyl; nebo

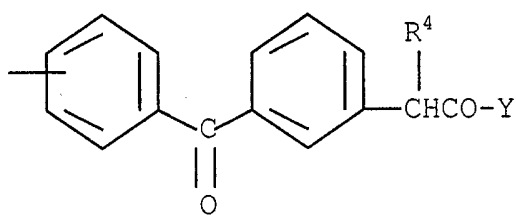
R^1 a R^2 spolu tvoří benzenový kruh, s výjimkou, že když X

je -N-, Z je jiná než $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array};$

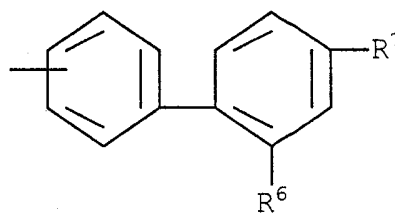
R^3 je vodík nebo nižší alkyl;

n je 1 - 2;

B je



nebo



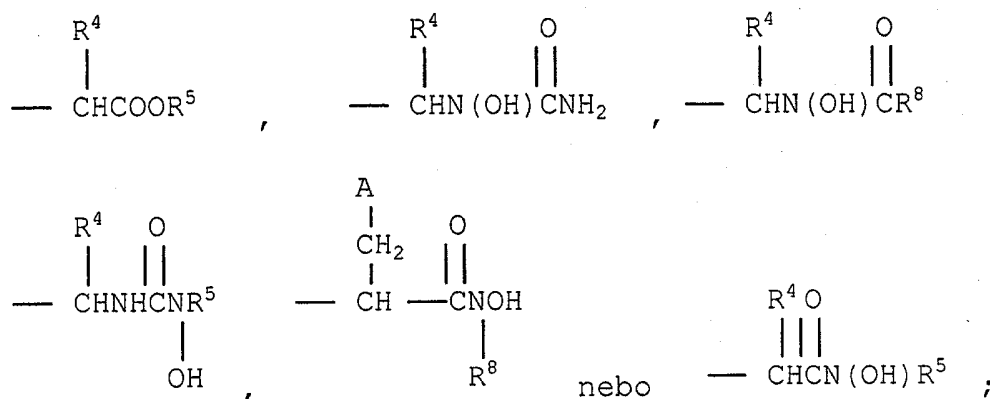
kde

Y je OR^5 nebo $\text{N}(\text{OH})\text{R}^8$;

R^4 a R^5 jsou každá nezávisle vodík nebo nižší alkyl;

R^6 je vodík, halogen nebo nitroskupina;

R^7 je



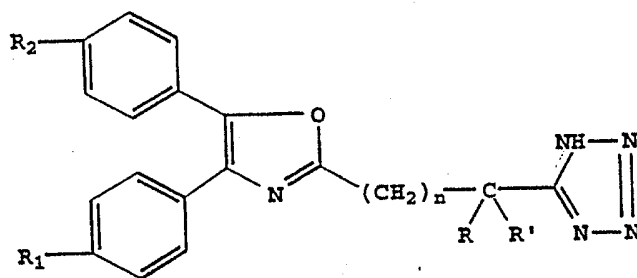
R^8 je nižší alkyl;

m je 0 - 3;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli;

(II) deriváty oxazolu mající vzorec

II



ve kterém

R a R' jsou stejné nebo různé a představují atom vodíku nebo alkylový radikál obsahující 1 nebo dva atomy uhlíku,

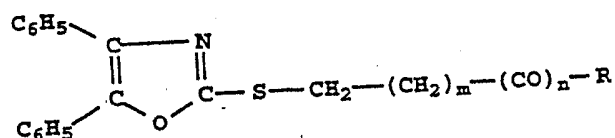
R_1 a R_2 jsou stejné nebo různé a představují vodík nebo atomy halogenů nebo alkoxylové radikály, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, a

n se rovná 3 až 6,

stejně jako jejich soli;

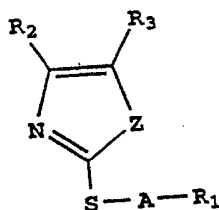
(III) S-deriváty 2-thiol-4,5-difenyloxyazolu, které mají vzorec

III



kde m je 0, 1 nebo 2, n je 1 a R představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu nebo aminoskupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli;

(IV) deriváty azolu vzorce

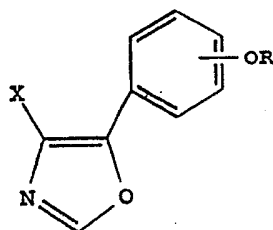


kde R_1 je karboxylová, esterifikovaná karboxylová nebo jiná funkčně modifikovaná karboxylová skupina; R_2 a R_3 každá jsou aryl o až 10 atomech uhlíku; A je C_nH_{2n} v které n je

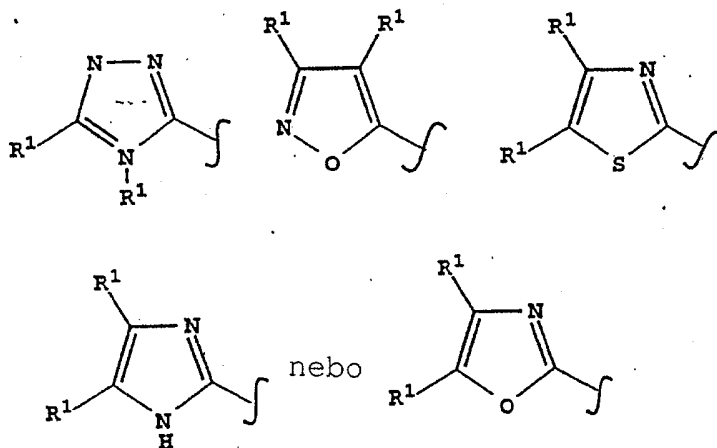
celé číslo od 1 do 10 včetně; a Z je O nebo S a jejich fyziologicky přijatelné soli;

(V) fenyl-heterocyklické oxazolové deriváty, které mají vzorec

V



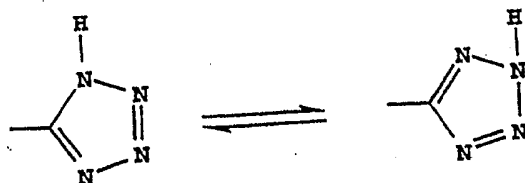
X je



R je CH_2R^2 ;

R^1 je Ph nebo Th;

R^2 je



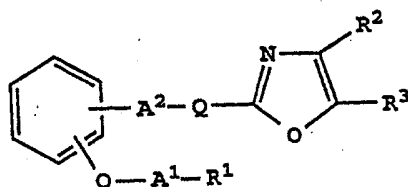
CO_2R^3 , a

R^3 je H, nebo C_1 - C_4 nižší alkyl;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli,

(VI) deriváty diaryloxazolu mající vzorec

VI



kde R^1 je karboxyskupina nebo chráněná karboxyskupina,

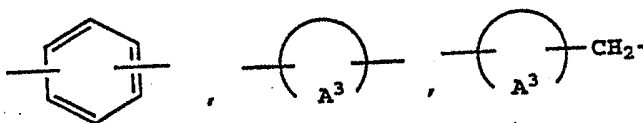
R^2 je aryl,

R^3 je aryl,

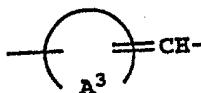
A^1 je nižší alkylen,

A^2 je vazba nebo nižší alkylen a

-Q- je



nebo

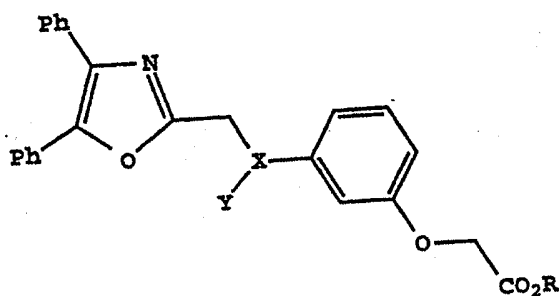


(ve kterých  je cyklo(nižší)alkan nebo

cyklo(nižší)alken, přičemž každý z nich může mít vhodný substituent/substituenty;

(VIIA) deriváty 4,5-difenyloxazolu mající vzorec

VIIA



kde

R je H nebo C_1-C_5 nižší alkyl,

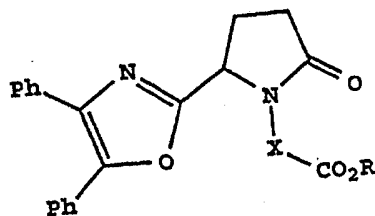
X je N nebo CH,

Y je H nebo CO_2R^1 , nebo COR^2 , s podmínkou, že když X je CH, Y není H,

R^1 je C_1-C_5 nižší alkyl, nebo fenylmethyl a

R^2 je C_1-C_5 alkyl;

VIIB



kde

R je H nebo C_1-C_5 nižší alkyl,

X je $(CH_2)_n$ nebo para nebo meta substituovaný fenyl, kde substituent je OR^2 ,

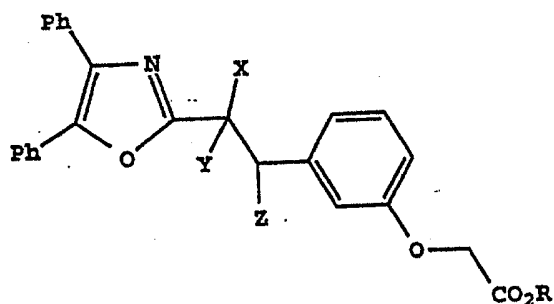
R^2 je C_1-C_5 alkyl, a

n je celé číslo 4 až 8,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli;

(VIII) deriváty oxazolkarboxylových kyselin, které mají vzorec

VIII



kde

Y a Z jsou nezávisle vodík nebo spolu tvoří vazbu;

X je CN, CO_2R^1 nebo CONR^2R^3 ;

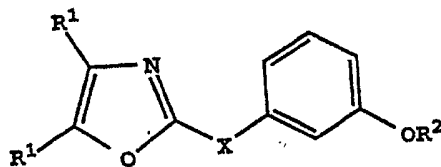
R a R^1 jsou nezávisle nebo spolu H, Na, nebo $\text{C}_1\text{-C}_5$ nižší alkyl;

R^2 a R^3 jsou nezávisle nebo spolu H, nebo $\text{C}_1\text{-C}_5$ nižší alkyl;

nebo jejich soli s alkalickými kovy;

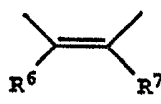
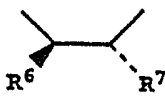
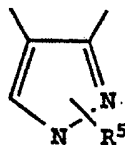
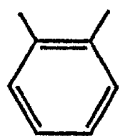
(IX) deriváty fenyloxazolyloxazolu mající vzorec

IX

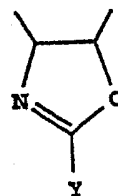


kde

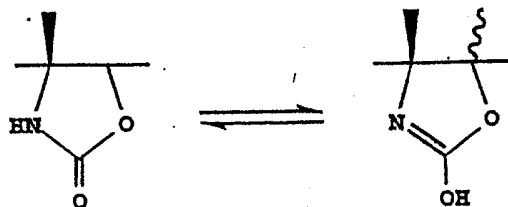
X je



nebo



Y je CH_3 , Ph nebo OH, s podmínkou, že když Y je OH, sloučenina existuje v keto-enol tautomerní formě



R^1 je Ph nebo Th;

R^2 je CH_2R^3 ;

R^3 je CO_2R^4 ;

R^4 je H nebo C_1 - C_5 nižší alkyl;

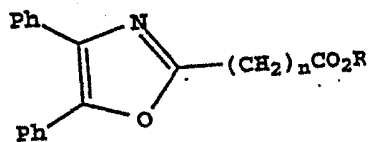
R^5 je H nebo CH_3 ; R^6 je OHCHN nebo H_2N ; a

R^7 je H nebo OH;

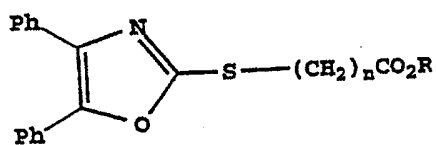
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli;

(X) 2-(4,5-diaryl)-2-oxazolyl substituované fenoxalkanové kyseliny a estery mající vzorec

XA

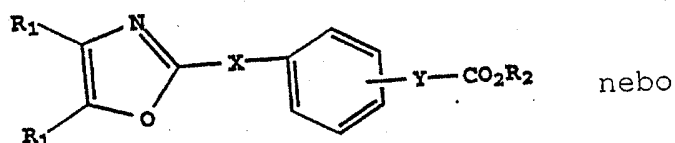


XB

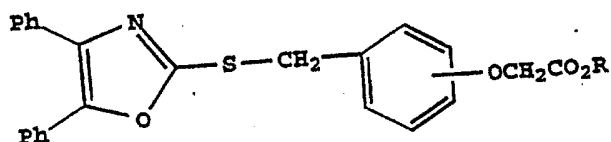


(kde n je 7 až 9 a R je vodík nebo nižší alkyl; nebo když R je vodík, jejich sůl s alkalickým kovem),

XC



XD



kde

R_1 je fenyl nebo thienyl;

R_2 je vodík, nižší alkyl nebo spolu s CO_2 je tetrazol-1-yl;

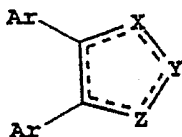
X je dvojitá spojovací skupina vybraná ze skupiny sestávající z CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ a CH_2O ;

Y je dvojitá spojovací skupina napojená na 3- nebo 4-fenylovou pozici vybranou ze skupiny sestávající z OCH_2 , CH_2CH_2 a $\text{CH}=\text{CH}$,

nebo když R_2 je vodík, jejich sůl s alkalickým kovem.

(XI) substituované 4,5-diarylheterocykly, mající vzorec

XI



ve kterém

každá skupina Ar je stejná nebo rozdílná a je případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný heteroaryl;

X je dusík nebo CR^1 ;

Y je dusík, $N(CH_2)_nA$ nebo $C(CH_2)_nA$;

Z je dusík, kyslík nebo $N(CH_2)_nA$ a čárkovaná čára ukazuje případnou přítomnost dvojné vazby tak, aby se vytvořil plně nenasycený heterocyklický kruh;

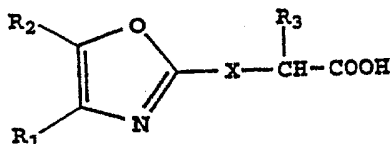
R^1 je vodík, C_1 - C_4 akyl, případně substituovaný fenyl nebo případně substituovaný heteroaryl;

n je 4 až 12; a

A je CO_2H nebo skupina hydrolyzovatelná na CO_2H , 5-tetrazolyl, SO_3H , $P(O)(OR)_2$, $P(O)(OH)_2$ nebo $P(O)(R)(OR)$, ve kterých je R vodík nebo C_{1-4} alkyl nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl;

(XII) sloučeniny, které mají vzorec

XII



kde X je O nebo S;

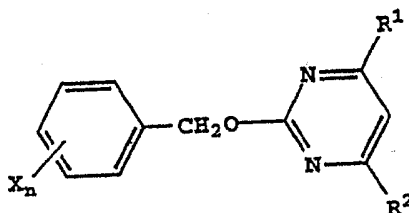
R_1 je H, fenyl nebo fenyl substituovaný F, Cl nebo Br
nebo alkoxykupinou,

R_2 je H, alkyl, fenyl nebo fenyl substituovaný F, Cl
nebo Br nebo alkoxykupinou a

R_3 je H nebo alkyl;

(XIII) deriváty 2-benzyloxypyrimidinu mající
následující vzorec

XIII



kde

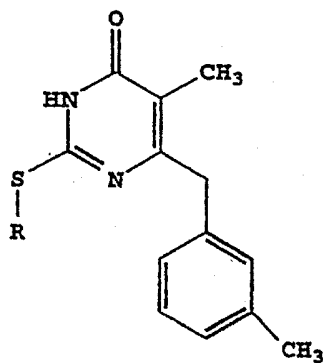
R^1 a R^2 jsou každá nezávisle H, halogen, hydroxyl, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogenalkyl, C_3 - C_5 alkenyl, C_3 - C_5 alkynyl, C_1 - C_4 alkoxykupina, C_1 - C_4 halogenalkoxykupina, C_3 - C_5 alkenyloxykupina, C_3 - C_5 alkinyloxykupina, C_1 - C_4 alkylthioskupina nebo fenyl, s podmínkou, že alespoň jedna ze skupin R^1 a R^2 musí být hydroxyl;

n je celé číslo od 0 do 5; a

každá X, která může být identická nebo různá pokud n je větší než 1, je halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 halogenalkyl, C_1 - C_4 alkoxykupina, C_1 - C_4 alkylthioskupina, C_7 - C_9 aralkyloxykupina, fenyl, hydroxymethyl, hydroxykarbonyl, C_1 - C_4 alkoxykarbonyl nebo nitroskupina;

(XIV) dihydro(alkylthio)-(naftylmethyl)oxypyrimidiny,
které mají vzorec

XIVA

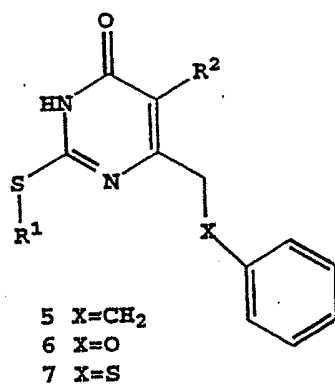


3a R = sek.butyl

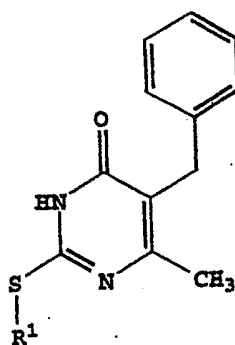
3b R = cyklopentyl

3c R = cyklohexyl

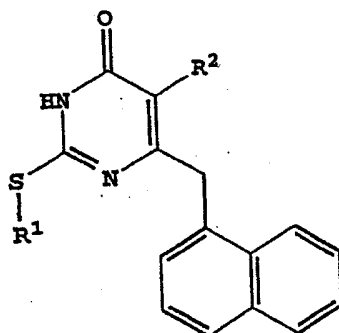
XIVB



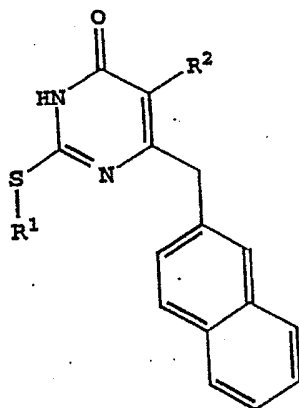
XIVC



XIVD



XIVE

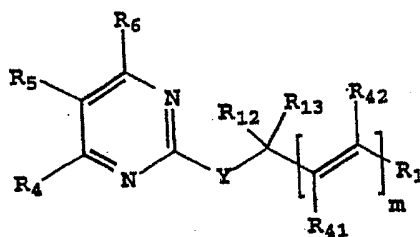


R^1 = sek.butyl, cyklopentyl, cyklohexyl;

R^2 = H, CH_3 , včetně tautomerů výše uvedených sloučenin;

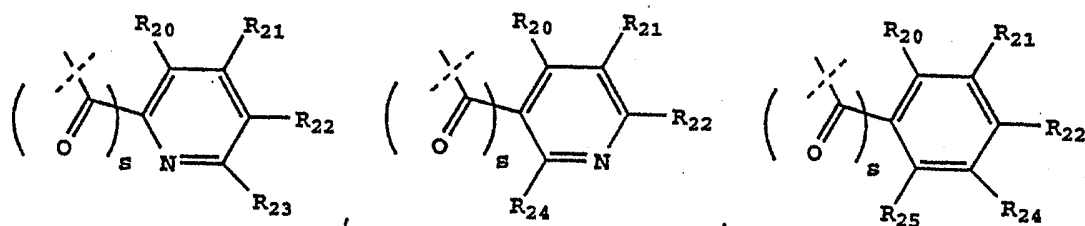
(XVI) α -substituované pyrimidin-thioalkyl- a alkyletherové sloučeniny, které mají vzorec

XVI



kde m je 0 nebo 1;

R^1 je vybrána z $-CO_2R_{53}$, $-CONR_{54}R_{55}$,



kde s je 0 nebo 1, a R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} a R_{25} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z $-H$, C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkenyly, C_1-C_6 alkoxy skupiny, C_1-C_6 alkylthio skupiny, C_3-C_8 cykloalkyly, $-CF_3$, $-NO_2$, $-halogenu$, $-OH$, $-CN$, fenylu, fenylthio skupiny, $-styrylu$, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, $-C(OH)(R_{31})(R_{33})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, nebo kde R_{20} a R_{21} , nebo R_{21} a R_{22} nebo R_{22} a R_{23} spolu tvoří pěti- až šesti-členný nasycený nebo nenasycený kruh obsahující 0 nebo 1 kyslík, dusík nebo síru, kde nenasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxy skupinami, $-OH$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cykloalkyly, CF_3 , halogeny, $CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, $-CN$, CH_2CF_3 nebo $-CH(CF_3)_2$ nebo fenylu a nasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 $-C_1-C_6$ alkyly, $-C_1-C_6$ alkoxy skupinami, $-OH$, $-CH_2OH$ nebo $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ nebo jednou oxoskupinou ($=O$);

kde n je 0 až 3 a R_{31} , R_{32} a R_{33} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z

$-H$,

C_1-C_6 alkyly,

fenylu případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxy skupinami, $-CF_3$, $-OH$ nebo $-CN$,

nebo kde R_{31} a R_{32} spolu s připojeným dusíkem tvoří kruh vybraný z -pyrrolidinylu, -piperidinylu, -4-morfolinylu, -4-thiomorfolinylu, -4-piperazinylu, -4-(1- C_1 - C_6 alkyl)piperazinylu nebo jednotku vybranou z:

1-cyklohexenylu, 2-pyrimidinylu, 4-pyrimidinylu, 5-pyrimidinylu, 2-imidazolylu, 4-imidazolylu, 2-benzothiazolylu, 2-benzoxazolylu, 2-benzimidazolylu, 2-oxazolylu, 4-oxazolylu, 2-thiazolylu, 3-isoxazolylu, 5-isoxazolylu, 5-methyl-3-isoxazoxlylu, 5-fenyl-3-isoxazolylu, 4-thiazolylu, 3-methyl-2-pyrazinylu, 5-methyl-2-pyrazinylu, 6-methyl-2-pyrazinylu, 5-chlor-2-thienylu, 3-furylu, benzofuran-2-ylu, benzothien-2-ylu, 2H-1-benzopyran-3-ylu, 2,3-dihydrobenzopran-5-ylu, 1-methylimidazol-2-ylu, chinoxalin-2-ylu, piperon-5-ylu, 4,7-dichlorbenzoxazol-2-ylu, 4,6-dimethylpyrimidin-2-ylu, 4-methylpyrimidin-2-ylu, 2,4-dimethylpyrimidin-6-ylu, 2-methylpyrimidin-4-ylu, 4-methylpyrimidin-6-ylu, 6-chlorpiperon-5-ylu, 5-chlorimidazol[1,2-a]pyridin-2-ylu, 1-H-inden-3-ylu, 1-H-2-methyl-inden-2-ylu, 3,4-dihydronaft-1-ylu, S-4-isopropenylcyklohexen-1-ylu nebo 4-dihydronaft-2-ylu;

kde R_{53} je vybrána z -H, C_1 - C_6 alkylu, C_3 - C_6 cykloalkylu, fenylu (případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1 - C_6 alkyly, C_1 - C_6 alkoxy skupinami, $-CF_3$, $-OH$, $-CN$) nebo z pěti nebo šestičlenného nenasyceného kruhu obsahujícího 0 nebo 1 kyslík, dusík nebo síru, kde nenasycený kruh může být případně substituován -H, C_1 - C_6 alkylem, C_1 - C_6 alkoxy skupinou, $-OH$, $-CH_2OH$ nebo $-(CH_2)_n$ - $N(R_{31})(R_{32})$;

kde R_{54} a R_{55} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z -H, C_1 - C_6 alkylu, allylu nebo fenylu (případně

substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxy skupinami nebo $-CF_3$) nebo bráno dohromady s připojeným dusíkem tvoří kruh vybraný z -pyrrolidiny, -piperidiny, -4-morfoliny, -4-thiomorfoliny, 4-piperaziny, -4-(1- C_1-C_6 alkyl)piperaziny;

R_{41} a R_{42} jsou stejné nebo různé, jsou vybrány z -H a C_1-C_4 alkyly;

R_{12} je vybrána z -H, C_1-C_6 alkyly, $-C_3-C_6$ cykloalkyly, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_6 \text{ alkyl})(C_1-C_6 \text{ alkyly})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6 \text{ alkyly})$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ nebo CF_3 ;

R_{13} je vybrána z -H, C_1-C_6 alkyly nebo CF_3 ;

Y je vybrána z $-SO-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, nebo $-O-$;

R_4 je -OH;

R_5 je vybrána z -H, C_2H_4OH , $-C_2H_4-O-TBDMS$, halogenu, $-C_3-C_6$ cykloalkyly, C_1-C_3 alkoxy skupiny, $-CH_2CH_2Cl$ nebo C_1-C_4 alkyly, s podmínkou, že R_5 není isobutyl;

nebo, když R_6 je hydroxyl, R_4 a R_5 bráno dohromady tvoří pěti nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, který spolu s pyrimidinovým kruhem tvoří skupinu sestávající z 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu, 5,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinu furo[2,3-d]pyrimidinu, 5,6-dihydro-furo[2,3-d]pyrimidinu, thieno[2,3-d]pyrimidinu, 5,6-dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidinu, 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinu, 1H-purinu, pyrimido[4,5-d]pyrimidinu, pteridinu, pyrido[2,3-d]pyrimidinu nebo chinazolinu, kde nenasycený kruh může být případně substituován 1, 2 nebo 3 C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxy skupinami, -OH, CH_2OH nebo $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cykloalkyly, $-CF_3$, -halogeny, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$ a nasycený kruh může být případně

substituován 1, 2 nebo 3 C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxykupinami, $-OH$, CH_2OH nebo $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ nebo jednou oxoskupinou ($=O$);

a

R_6 je vybrána z $-H$, $-OH$, halogenu, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{61})$, $-CO(R_{61})$ nebo $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$, kde R_{61} a R_{62} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z

$-H$,

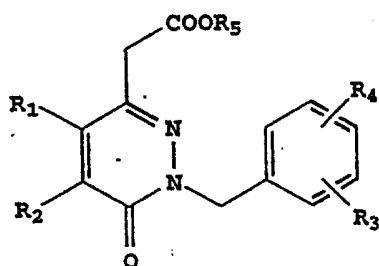
C_1-C_6 alkylu,

fenylu případně substituovaného 1, 2 nebo 3 halogeny, C_1-C_6 alkyly, C_1-C_6 alkoxyly, $-CF_3$, $-OH$ nebo $-CN$,

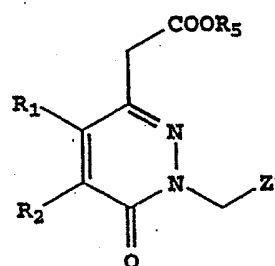
nebo kde R_{61} a R_{62} spolu s připojeným dusíkem tvoří kruh vybraný z -pyrrolidinyly, -piperidinyly, -4-morfolinyly, -4-thiomorfolinyly, -4-piperazinyly nebo -4-(C_1-C_6 alkyl)piperazinyly; nebo

farmaceuticky jejich přijatelné soli, hydráty, N-oxidy a solváty;

(XVII) sloučeniny, které mají vzorce



XVIIIA



XVIIB

kde R_1 a R_2 jsou H, alkyl, aryl nebo arylalkyl, kde alkyl může zahrnovat jako substituenty halogen, CF_3 , CH_3O , CH_3S , NO_2 , nebo R_1 a R_2 spolu s uhlíky, ke kterým jsou připojeny, tvoří methylen-dioxyskupinu, nebo

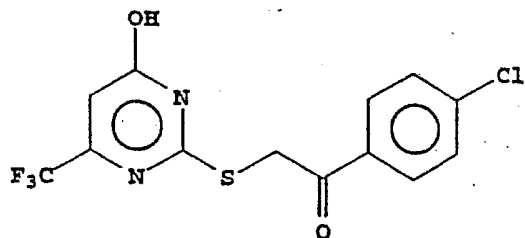
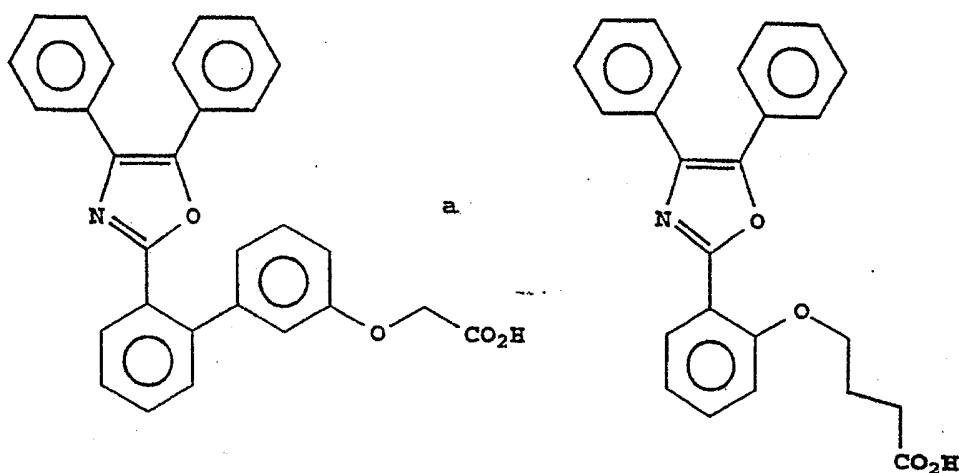
R_1 a R_2 mohou tvořit C_3 - C_7 nearomatický kruh, nebo heterocykl, kterým může být pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indol nebo pyrazol, nebo heterocykl obsahující kyslík, kterým může být pyran nebo furan, nebo heterocykl obsahující síru, kterým může být thiopyran nebo thiofen; přičemž heterocykly jsou případně substituovány halogenem nebo alkylem,

R_3 a R_4 jsou H, alkyl, halogen, CF_3 , CH_3O , CH_3S nebo NO_2 , nebo R_3 a R_4 s uhlíky, ke kterým jsou připojeny, mohou tvořit methylen-dioxyskupinu,

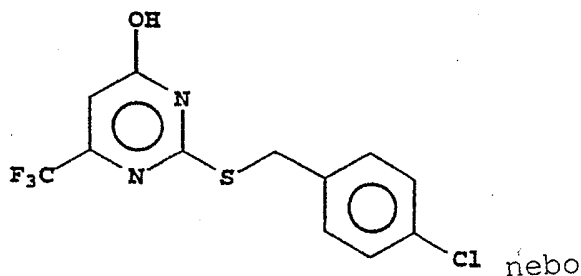
R_5 je H a

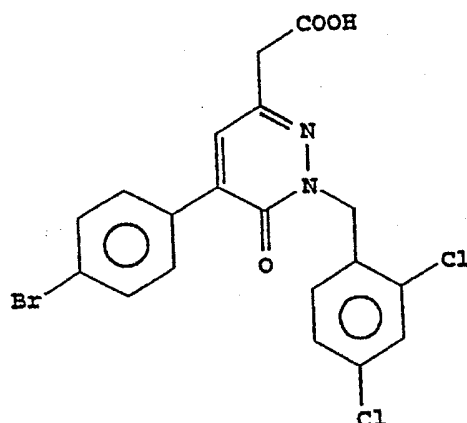
Z je heterocykl, kterým může být pyridin, thiazol, benzothiazol, benzimidazol nebo chinolin, přičemž skupina Z může být případně substituována halogenem nebo alkylem, pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

15. Použití podle nároku 1, kde inhibitor aP2 má vzorec



nebo





pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

16. Farmaceutická kombinace, **vyznačující se tím, že** obsahuje inhibitor aP2 a jiný typ antiatherosklerotického činidla.

17. Kombinace podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** jiné antiatherosklerotické činidlo je inhibitor MTP, inhibitor HMB-CoA reduktázy, inhibitor skvalensyntetázy, derivát fibrové kyseliny, jiné činidlo snižující hladinu cholesterolu, inhibitor lipoxygenázy, inhibitor ACAT nebo duální agonista PPAR α/γ .

18. Kombinace podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** antiatherosklerotickým činidlem je pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin nebo fluvastatin.

19. Kombinace podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** inhibitor aP2 je přítomen v hmotnostním poměru

k antiatherosklerotickému činidlu v rozmezí od asi 0,01 do asi 100 : 1.

20. Použití farmaceutické kombinace podle nároku 16 pro výrobu léku pro ošetřování atherosklerózy.

110701

7/7

2001-965

