

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 952916 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **952916**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 31/395
A61K 31:365

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.12.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **14.06.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.06.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **21.12.1993 PCT/US1993/012291**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.12.1992 US 995488

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Davis, Harry R., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kolesterolplibiosynteesin estäjän ja beta-laktaamikolesterolin absorpt ion estäjän yhdistelmä

Kombination av en kolesterolbiosynteshämmare och en beta-laktam-kolest erolabsorptionshämmare

Kolesterolibiosynteesin estäjän ja β -laktaami-kolesterolin absorption estäjän yhdistelmä. - Kombination av en kolesterolibiosynteshämmare och en β -laktam-kolesterolabsorptionhämmare.

Tausta

Keksintö koskee kolesterolibiosynteesin estäjän ja β -laktaami-kolesterolin absorption estäjän yhdistelmää, joka on käytökelpoista plasman kolesterolitasojen alentamisessa, ja menetelmää valtimonkovetustaudin hoitamiseksi tai ennaltaestämiseksi, jossa menetelmässä annetaan mainittua yhdistelmää.

Plasman kolesterolitasot on korreloitu positiivisesti sepelvaltimotautiin liittyvien kliinisten tapahtumien esiintymistäajuuteen. Koko kehon kolesterolitasapainon säätelyyn ihmisillä ja eläimillä liittyy kolesterolibiosynteesin, sappihapobiosynteesin ja kolesterolipitoisten plasmalipoproteiinien katabolian säätely. Maksa on tärkein elin, joka on vastuussa kolesterolibiosynteesistä ja -kataboliasta, ja tästä syystä se on plasman kolesterolitasojen pääasiallinen määräävä tekijä. Maksa on hyvin alhaisen tiheyden omaavien lipoproteiinien (VLDL) synteesi- ja erityyspaikka, jotka hyvin alhaisen tiheyden omaavat lipoproteiinit metaboloituvat seuraavaksi verenkierrossa pienen tiheyden omaaviksi lipoproteiineiksi (LDL). LDL:t ovat plasmassa pääasiallisia kolesterolia kuljettavia lipoproteiineja, ja niiden konsetnraation kasvu korreloi liissäntyneen valtimonkovetustaudin kanssa.

Eräs toinen tärkeä tekijä kolesterolitasapainon määräämisessä on kolesterolin adsorptio ohutsuolessa. Päivittäiseltä pohjalta keskivertoihminen, joka käyttää länsimaista ruokavaliota, syö 300 - 500 mg kolesterolia. Lisäksi 600 - 1000 mg kolesterolia voi risteillä poikki suolten. Tämä viimeksi mainittu kolesteroli on sapen komponentti, ja se erittyy maksasta. Kolesterolin absorption prosessi on monimutkainen ja monitahoinen. On raportoitu, että suolia vuoraavat solut (ts.

enterosyytit) suoliontelossa absorboivat noin 50 % kokonaiskolesterolistä. Tämä kolesteroli sisältää sekä ravintoperäisen että sappi- tai maksaperäisen kolesterolin. Asyyli-CoA:-kolesteroliasyyli transferaasi (ACAT) -entsyymi esteröi enterosyyteissä suuren osan juuri absorboituneesta kolesterolistä. Seuraavaksi nämä kolesteryyliesterit pakkautuvat yhdessä triglyseridien ja muiden komponenttien (ts. fosfolipidien, apoproteiinien) kanssa toiseksi lipoproteiiniluokaksi, kylomikroneiksi.

Suolistosolut erittävät kylomikroneita imunesteeseen, josta ne voidaan kuljettaa vereen. Käytännöllisesti katsoen kaikki suolistossa absorboituneesta kolesterolistä vapautuu maksaan tätä reittiä. Kun kolesterolin absorptiota suolistoon vähennetään, millä hyvänsä tavalla, maksaan vapautuu vähemmän kolesterolia. Tämän toimenpiteen seurauksena on vähentynyt maksan lipoproteiinin (VLDL) tuotanto ja plasmakolesterolin maksapuhdistuman lisääntyminen, enimmäkseen LDL:nä. Siten suoliston kolesteroliabsorption nettovaikutus on plasman kolesterolitasojen aleneminen

β -laktaamit, kuten (3R-4S)-1,4-bis(4-metoksifenyyli)-3-(3-fenyylipropyyli)-2-atsetidinoni, joka kuvataan julkaisussa PCT/US92/05972, ovat tehokkaita suoliston kolesteroliabsorption estäjiä, johtaen useilla eläinlajeilla (hamstereilla, rotilla, kaneilla, apinoilla) alentuneisiin plasman kolesterolitasoihin.

Kolesterolibiosynteesin eston 3-hydroksi-3-metyyli-glutaryyli-koentsyymi A-reduktaasi (EC1.1.1.34) -estäjillä on osoitettu olevan tehokas tapa alentaa plasman kolesterolia (Witzum, 1989) ja vähentää valtimonkivetustautia. HMG-CoA-reduktaasin-estäjän ja sappihapon eristäjän yhdistelmäterapia on osoitettu hyperlipideemisillä ihmispotilailla tehokkaammaksi kuin kumpikaan aina monoterapiassa (Illingworth, 1988).

Olemme odottamatta keksineet, että β -laktaami-kolesterolin absorption estäjän ja HMG-CoA-resuktaasimestäjä lovastatiinin (MEVACORTM) yhdistelmä antaa koiranmuonalla ruokituilla koirilla ja rhesusapinoilla, ja kolesteroliruokituilla hamstereilla ja kaneilla tulokseksi plasman kolesterolin suuremman alenemisen kuin kumpikaan aine yksinään. Nämä havainnot olivat odottamattomia, koska HMG-CoA-reduktaasin estäjät yksinään eivät alenna plasman kolesterolitasoja hamstereilla ja apinoilla.

Keksinnön yhteenveto

Keksintö koskee menetelmää plasman kolesterolitasojen alentamiseksi, jossa menetelmässä sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä kolesterolibiosynteesimestäjän ja β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjän yhdistelmää. Keksintö koskee myös menetelmää valtimonkovetustaudin hoitamiseksi tai ennaltaestämiseksi, jossa menetelmässä sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan tehokas määrä kolesterolibiosynteesimestäjän ja β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjän yhdistelmää. Ts. keksintö koskee β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjän käyttöä yhdistettyyn käyttöön kolesterolibiosynteesimestäjän kanssa (ja samalla lailla, kolesterolibiosynteesimestäjän käyttöä yhdistettyyn käyttöön β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjän kanssa) valtimonkovetustaudin hoitamiseksi tai ennalta estämiseksi tai plasman kolesterolitasojen alentamiseksi.

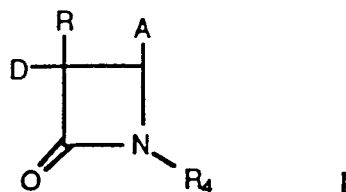
Eräässä kolmannessa näkökannassa keksintö koskee farmaseuttista koostumusta, joka sisältää tehokkaan määrän kolesterolibiosynteesimestäjää, β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta. Edelleen eräässä näkökannassa keksintö koskee ainepakkausta, joka sisältää yhdessä astiassa tehokkaan määrän kolesterolibiosynteesimestäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa, ja erillisessä astiassa, tehokkaan määrän β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väli-

aineessa.

Yksityiskohtainen kuvaus

Keksinnön mukaisessa yhdistelmässä käytettäviä kolesteroli-biosynteesinestäjiä ovat mm. HMG-CoA-reduktaasinestäjät kuten lovastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, simvastatiini ja CI-981; HMG-CoA-syntetaasinestäjät, esimerkiksi L-659,699 ((E,E-11-[3'R-(hydroksimetyyli)-4'-okso-2'R-oksetanyyli]-3,5,7R-trimetyyli-2,4-undekadieenihiappo); skvaleenisynteesinestäjät, esimerkiksi skvalestatiini 1; ja skvaleeniepoksidaasinestäjät, esimerkiksi NB-598 ((E)-N-etyyli-N-(6,6-dimetyyli-2-hepten-4-yyli)-3-[(3,3'-bitiofen-5-yyli)metoksi]bentseeni-metanamiinihydrokloridi). Edullisia HMG-CoA-reduktaasinestäjiä ovat lovastatiini, pravastatiini ja simvastatiini.

β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjiä ovat mm. ne, jotka tunnistetaan uusina yhdisteinä kaavassa I julkaisussa PCT/US92/05972, jätetty 21. heinäkuuta 1992, ja julkaistu numerolla WO93/02048 4. helmikuuta 1993, samoin kuin ne, jotka tunnistetaan tuossa PCT-patenttihakemuksessa kaavassa II kolesterolin alentamisessa käytettäväksi. Mainittu PCT-patenttihakemus liitetään tähän viitteeksi; kaavat I ja II esitetään tässä seuraavasti:



jossa

A on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, jossa p on 0, 1 tai 2 ja X on sidos, $-\text{NH}-$ tai $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

heteroaryyli, bentsofuusioitu heteroiaryyli, W-substituoitu heteroaryyli tai W-substituoitu bentsofuusioitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, imidatsolyyli,

tiatsolyyli, pyratsolyyli, tienyyli, oksatsolyyli tai furanyyli, ja typen sisältävillä heteroaryyleillä, niiden N-oksideja, ja jossa W on 1 - 3 substituenttia rengashiiliatomeissa, joita substituentteja ovat alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)alempi alkyyli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, allyylioksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, bentsyyli, R_{14} -bentsyyli, bentsyylioksi, R_{14} -bentsyylioksi, fenoksi, R_{14} -fenoksi, dioksolanyyli, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkyyli)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkoksi)-, OH, halogeeni, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tert-butyylidimetyylisilyylioksimetyyli, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ tai

$-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, ja jossa substituentit substituoiduissa he-

teroaryylirengastyyppiatomeissa, läsnä ollessaan, ovat alempi alkyyli, alempi alkoksi, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkyyli)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ -(alempi alkoksi)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ tai 2-(trimetyylisilyyli)etoksimetyyli;

$-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; tai

$-(\text{CH}_2)_k-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{R}_{13}$, jossa k on 1 tai 2;

D on $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, jossa m on 1, 2, 3, 4 tai 5;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, jossa q on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r$, jossa Z on $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenyleeni, $-\text{NR}_8-$ tai $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, ja r on 1, 2, 3, 4 tai 5,

sillä ehdolla, että e:n ja r:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$; $\text{B}'-(\text{C}_{2-6}\text{-alkadienyleeni})-$;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$, jossa Z on edellä määritelty, ja jossa t on 0, 1, 2 tai 3, sillä ehdolla, että t:n ja alkyleeniketjussa olevien hiiliatomien summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, jossa V on C_{3-6} -sykloalkyleeni, f on 1, 2, 3, 4 tai 5, ja g on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, sillä eh-

dolla, että $f:n$ ja $g:n$ summa on 1, 2, 3, 4, 5, tai 6:

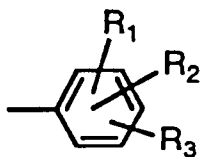
$B'-(CH_2)_t-V-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$ tai $B'-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-V-(CH_2)_t-$, jossa V ja t ovat edellä määritellyt, sillä ehdolla, että $t:n$ ja alkyleeniketjussa olevien hiiliatomien summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, Z ja V ovat edellä määritellyt ja a , b ja d ovat toisistaan riippumatta 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6, sillä ehdolla, että $a:n$, $b:n$ ja $d:n$ summa on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6

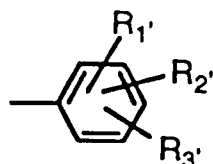
$T-(CH_2)_s-$, jossa T on sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, ja s on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6; tai

naftyyylimetyyli, heteroaryylimetyyli tai W -substituoitu heteroaryylimetyyli, jossa heteroaryyli ja W ovat edellä määritellyt;

B on



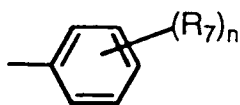
B' on naftyyli, heteroaryyli tai W -substituoitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on edellä määritelty, tai



R on vety, fluori, C_{1-15} -alkyyli, C_{1-15} -alkenyyli, C_{1-15} -alkynyyli tai $B-(CH_2)_h-$, jossa h on 0, 1, 2 tai 3;

R_1 , R_2 ja R_3 ovat toisistaan riippumatta H tai W , sillä ehdolla, että kun W on halogeeni, se on o-halogeeni tai m-halogeeni; tai R_1 on vety ja R_2 ja R_3 , yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;

R_1' , R_2' ja R_3' ovat toisistaan riippumatta H tai W ; tai R_1' on vety ja R_2' ja R_3' , yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;



R_4 on , jossa n on 0, 1, 2 tai 3, indanyyli, bentsofuranyyli, bentsodioksolyyli, tetrahydronaf-tyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli tai kinolyyli;

R_5 on alempi alkyyli, fenyyli, R_{14} -fenyyli, bentsyyli tai R_{14} -bentsyyli;

R_6 on OH, alempi alkyyli, fenyyli, bentsyyli, R_{14} -fenyyli tai R_{14} -bentsyyli;

R_7 on alempi alkyyli, alempi alkoksi, OH, halogeeni, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}-$ (alempi alkyyli), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoksi, bentsyylioksi, $-OCF_3$ tai tert-butyylidimetyylisilyylioksi, ja jossa n on 2 tai 3, ryhmät R_7 voivat olla samat tai erilaisia;

R_8 on alempi alkyyli, fenyyli-alempi alkyyli tai $-C(O)R_9$;

R_9 on H, alempi alkyyli, fenyyli tai fenyyli-alempi alkyyli;

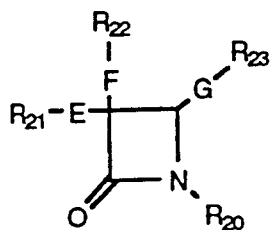
R_{10} ja R_{11} ovat toisistaan riippumatta H tai alempi alkyyli;

R_{12} on H, OH, alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi, $-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} R_{13}$, $NR_{10}R_{11}$, alempi alkyyli, fenyyli tai R_{14} -fenyyli;

R_{13} on $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ tai $-N(\text{alempi alkyyli})-$; ja

R_{14} on 1 - 3 ryhmää, jotka ovat toisistaan riippumatta alempi alkyyli, alempi alkoksi, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH tai halogeeni;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.



II

jossa

R_{20} on fenyyli, W-substituoitu fenyyli, naftyyli, W-substituoitu naftyyli, bentsodioksolyyli, heteroaryyli, W-substituoitu

tu heteroaryyli, bentsofuusioitu heteroaryyli ja W-substituoitu bentsofuusioitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on edellä määritelty;

R_{21} , R_{22} ja R_{23} ovat toisistaan riippumatta H tai R_{20} ;

W on 1 - 3 substituenttia, jotka ovat toisistaan riippumatta edellä määriteltyjä;

E, F ja G ovat toisistaan riippumatta sidos; C_{3-6} -sykloalkyleeni; C_{1-10} -alkyleeni; C_{1-10} -alkenyleeni; C_{1-10} -alkynyleeni; edellä määritelty alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on substituoitu yhdellä tai usealla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta fenyyli, W-substituoitu fenyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on edellä määritelty; edellä määritelty alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, jonka keskeyttää yksi tai useita ryhmiä, jotka ovat toisistaan riippumatta -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR₈-, -C(O)-, C_{3-6} -sykloalkyleeni, fenyleeni, W-substituoitu fenyleeni, heteroaryleeni tai W-substituoitu heteroaryleeni; tai edellä määritelty alkyleeni-, alkenyleeni- tai alkynyleeniketju, joka on substituoitu yhdellä tai usealla substituentilla, jotka ovat toisistaan riippumatta fenyyli, W-substituoitu fenyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli; tai yksi ryhmistä R_{21} - E ja R_{22} - F on halogeeni, OH, alempi alkoksi, -OC(O)R₅, -NR₁₀R₁₁, -SH tai -S(alempi alkyli);

ja jossa R_5 , R_6 ja R_8 - R_{14} ovat edellä määritellyt;

sillä ehdolla, että kun G on sidos, R_{23} ei ole H, ja sillä ehdolla, että kun R_{23} on W-substituoitu fenyyli, W ei ole p-halogeeni;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R on H.

Eräs toinen kaavan I mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmä on ryhmä, jossa D on $-B-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_{2-6}$ -alkenyleeni)- tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B', Z, V, q, e, r, f ja g ovat edellä määritellyt. Eräs kolmas kaavan I mukaisen edullisten yhdisteiden ryhmä on ryhmä, jossa R_4 on fenyyli-

li, R_7 -substituoitu fenyyli tai indanyyli. Edelleen eräs kaavan I mukaisten edullisten yhdisteiden ryhmä on ryhmä, jossa A on $-(CH_2)_p-X-B$, jossa X, B ja p ovat edellä määritellyt.

Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa D on: $B'-(CH_2)_q-$, jossa B' on fenyyli ja q on 3 tai 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, jossa B' on p-fluorifenyyli tai p-metoksifenyyli, e on nolla, Z on -O- ja r on 2; $B'-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$ on 3-fenyyli-1-propenyyli; tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B' on fenyyli, f on 1, V on syklopropyleeni ja g on nolla. Myös erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa A on $-(CH_2)_p-X-B$, jossa p on nolla ja X on sidos. Edullisesti R_1 , R_2 ja R_3 kaavassa I ovat H, OH, $-NO_2$, alempi alkoksi, alkoksialkoksi, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, m-halogeeni, $NR_{10}R_{11}$ -(alempi alkoksi)-, allyylioksi, fenoksi, alkoksikarbonyylialkoksi tai $-C(O)R_{12}$. Edullisimpia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa R_1 ja R_3 ovat molemmat H, ja R_2 on para-asemassa.

R_7 kaavassa I on edullisesti alempi alkyyli, alempi alkoksi, halogeeni, $-OCF_3$, alempi alkyylitio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH tai $-COR_{12}$. Edullisempia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, jossa n on 1 ja R_7 on para-asemassa.

Eräs edullinen β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjä on (3R-4S)-1,4-bis(4-metoksifenyyli)-3-(3-fenyylipropyli)-2-atsetidinoni.

Keksinnön mukaisten yhdistelmien tehokkuus plasman kolesteroolitasojen alentamisessa osoitetaan seuraavilla testimenettelytavoilla. Menettelytavoissa β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjä on (3R-4S)-1,4-bis(4-metoksifenyyli)-3-(3-fenyylipropyli)-2-atsetidinonia (tämän jälkeen Yhdiste A) ja HMG-CoA-reduktaasin estäjä on lovastatiinia.

Koe 1 - Yhdisteen A ja lovastatiinin yhdistelmän hypokolesteroleeminen vaikutus kolesterolilla ruokitulla hamsterilla:

Menetelmä:

Koiraspuolisille Syyrian kultahamstereille (Charles River Labs, Wilmington, MA.) painoltaan välillä 100 ja 125 g syötettiin tutkimuksen alkuun asti Wayne-jyrsijämuonaa. Tutkimuksen käynnistyessä (päivä 1) eläimet erotettiin ryhmiin ($n = 4 - 6$ /ryhmä) ja ruokittiin Purina Chow #5001 -muonalla, jota oli täydennetty 0,5 paino-%:illa kolesterolia (REsearch Diets Inc., New Brunswick, NJ). Annettiin päivittäin yhdistettä A tasolla 3 mg/kg ja lovastatiinia tasolla 10 mg/kg kerran päivässä 7 päivän ajan, alkaen päivänä 1 suuontelon kautta 0,2 ml:ssa maissiöljyä. Päivänä 7, eläimet tapettiin katkaisemalla pään, veri kerättiin putkiin, jotka sisälsivät etyleenidiamiinitetraetikkahappoa (EDTA), ja valmistettiin plasma sentrifugoimalla alhaisella nopeudella 4 °C:ssa.

Paastoamattomat plasmakolesterolitasot määritettiin modifioimalla kolesterolioksidaasimenetelmää, jonka on kuvannut Allain et al. (Clin. Chem., 20 (1974) s. 470-475), jossa reagenssit olivat saatavissa reagenssipakkausmuodossa yhtiöstä Wako Pure Chemicals Industries, Ltd. (Osaka, Japani). 10 μ l:sta seerumia määritettiin kokonaiskolesterolia 1 ml:ssa 0,15 M tris-puskuria, pH 7,0, joka sisälsi p-kloorifenolia (0,1 %), kolesterolioksidaasia (0,13 U/ml), kolesteroliesterihiydrolaasia (0,13 U/ml), peroksidaasia (2,4 U/ml) ja 4-ami-noantipyriiniä (0,015 %). Määrityksiä suoritettiin 37 °C:ssa 10 min ajan, yhdessä kolesterolistandardien kanssa, ja tulokseksi saadun punaisen kinonipigmentin absorbanssi määritettiin spektrofotometrisesti 505 nm:llä.

Tulokset:

Hamstereilla, joille syötettiin 0,5 % kolesterolia sisältävää ruokavaliota 7 päivän ajan, nähtiin 2-kertainen plasmakoles-

terolin kohoaminen. Plasmakolesterolin kohoaminen on etupäässä VLDL:ssä ja LDL:ssä (Schnitzet-Polokoff et al., Comp. Biochem. Physiol., 99A (1991) s. 665-670). Yhdiste A tasolla 3 mg/kg/päivä antoi tulokseksi plasman kolesteritasojen 15-%:isen alenemisen, kun taas lovastatiinilla ei ollut vaikutusta tasolla 10 mg/kg/päivä (taulukko 1). Kun Yhdistettä A ja lovastatiinia annettiin yhdistelmänä, havaittiin plasman kolesterolitason 31-%:inen aleneminen, joka oli merkittävästi suurempi kuin kummallakaan hoidolla yksinään (Taulukko 1).

Taulukko 1

Ryhmä	Annos (mg/kg/päivä)	N	Hamsteri Plasman kolesteroli (mg/dl)
Kontrolli	-	6	227 ± 6
Yhdiste A	3	4	192 ± 6 ^a
Lovastatiini	10	4	223 ± 14
Yhdiste A + Lovastatiini	3 10	4	156 ± 11 ^{a,b}

Arvot ovat keskiarvoja ± SEM ap < 0,05 verrattuna kontrolliryhmään. ^bp < 0,05 verrattuna joko Yhdisteeseen A yksinään tai lovastatiiniin yksinään.

Koe 2 - Yhdisteen A hypokolesteroleeminen vaikutus yhdistelmänä lovastatiinin kanssa kolesterolilla ruokituilla kaneilla:

Menetelmät:

Koiraspuolisia Uuden-Seelannin kaneja painoltaan 2,4 - 2,6 kg altistettiin 1 viikoksi ruokavaliolle, joka sisälsi 1 % kolesterolia ja 6 % maapähkinäöljyä. Hyper- ja hypo-vasteiset kanit, joiden seerumikolesterolitasot erosivat keskiarvosta enemmän kuin yhden standardipoikkeaman, jätettiin pois kustakin ryhmästä, ja muodostettiin 4 ryhmää kaneista, joilla oli yhtäsuuret seerumin kolesterolitasot ($n = 8$ /ryhmä). Sitten kaneille syötettiin ruokavaliota, joka sisälsi 0,5 % kolesterolia ja 6 % maapähkinäöljyä, yksinään tai 0,03 %:n kanssa Yhdistettä A; 0,015 %:n kanssa lovastatiinia; tai 0,03 %:n kanssa Yhdistettä A ja 0,015 %:n kanssa lovastatiinia. Ei-paasto-seeruminäytteet otettiin viikoittain 4 viikon ajan, ja seerumikolesterolitasot määritettiin kuten kokeessa 1.

Tulokset:

Yhden viikon altistus 1 % kolesterolia/6 % maapähkinäöljyä sisältävälle ruokavaliolle antoi tulokseksi keskimääräiset seerumikolesterolitasot noin 1000 mg/dl (taulukko 2). Samanlainen ruoankulutus ja painonlisäykset havaittiin neljässä kanien ryhmässä 4 viikon tutkimusajanjaksona. Yhdisteen A annoksen tasolla 0,03 % ruokavaliosta laskettiin olevan 14 mg/kg/päivä, ja lovastatiinin annos tasolla 0,015 % oli 7 mg/kg/päivä. Seerumin kolesterolitasojen kohoaminen jatkui kontrolliryhmässä tasolta 1015 tasolle 1358 mg/dl 4 viikon ajankohtana (Taulukko 2). Yhdiste A yksinään aiheutti seerumikolesterolin 29-%:isen alenemisen 4 viikon kohdalla verrattuna viikkoon 0, kun taas lovastatiini yksinään aiheutti 33-%:isen alenemisen 4 viikon kohdalla, mutta nämä alenemiset ajan ittaan eivät olleet tilastollisesti merkittäviä ANOVA:lla. Yhdisteen A yhdistelmä lovastatiinin kanssa aiheutti

plasman kolesterolitasojen merkittävät alenemiset kaikilla ajankohdilla, alenemisen ollessa 61 % ajankohtana 4 viikkoa verrattuna viikkoon 0 (taulukko 2). Seerumikolesterolitasojen alenemiset olivat jopa suuremmat, kun 4 viikon arvoja verrattiin kontrolliryhmään, alenemisen ollessa 47 % Yhdisteellä A yksinään, 51-%:isen lovastatiinilla yksinään, ja 72-%:isen Yhdisteen A ja lovastatiinin yhdistelmäterapialla.

Taulukko 2

	Kanin seerumin kolesterolitaso (mg/dl)				
Ryhmä	Viikko 0	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4
Kontrolli	1015 ±90	1138 ±170	1316 ±164	1437 ±211	1358 ±193
Yhdiste A (0,03 % ruokavaliossa)	1005 ±89	781 ±122	879 ^a ±109	808 ^a ±121	713 ^a ±112
Lovastatiini (0,015 % ruokavaliossa)	993 ±95	895 ±150	839 ^a ±80	767 ^a ±87	667 ^a ±81
Yhdiste A + Lovastatiini (0,03 % ja 0,015 % ruokavaliossa)	986 ±93	552 ^{a,b} ±76	506 ^{a,b} ±58	427 ^{a,b} ±62	382 ^{a,b} ±66

Arvot edustavat keskiarvoja ± SEM kahdeksalla kanilla/ryhmä.

^ap<0,05 verrattuna kontrolliryhmään; ^bp<0,05 verrattuna viikon 0 arvoihin ANOVA:lla aikavälillä kullekin käsittelylle.

Koe 3 - Yhdisteen A hypokolesteroleeminen vaikutus yhdistelmänä lovastatiinin kanssa kolesterolittomalla ruokavaliolla ruokituilla resusapinoilla:

Menetelmät:

20 resusapinalle (17 koirasta, 3 naarasta) painoltaan 4,4 - 8,5 kg syötettiin 2 viikon ajan rasvatonta apinanmuonaa (Purina #5038-7), joka sisälsi 5 % maissiöljyä. Muodostettiin 4 apinaryhmää, joilla oli yhtäsuuret seerumin kolesterolitasot ja kehonpainot (n = 5/ryhmä). Sitten apinat jatkoivat rasvatomalla muonalla, joka sisälsi 5 % maissiöljyä, yksinään tai 3 mg:n kanssa/kg/päivä Yhdistettä A; 20 mg:n kanssa/kg/päivä lovastatiinia; tai Yhdisteen A (3 mg/kg/päivä) ja lovastatiinin (20 mg/kg/päivä) kanssa. Otettiin viikoittain 3 viikon ajan paastoseeruminäytteet, ja mitattiin seerumikolesterolitasot kokeessa 1 kuvatulla tavalla. Tilastolliset erot määritettiin ANOVA- ja Dunnett t-testillä seerumikolesterolitasojen muutoksista. Todennäköisyystasoa $p < 0,05$ pidettiin merkittävänä.

Tulokset:

Kontrolliapinoilla, joille syötettiin rasvatonta muonaa, joka sisälsi 5 % maissiöljyä, pysyi seerumikolesterolin vakiotaso 3 viikon tutkimusajanjakson ajan (Taulukko 3). Yksittäin, Yhdiste A tasolla 3 mg/kg/päivä ja lovastatiini tasolla 20 mg/kg/päivä aiheuttivat seerumikolesterolitasojen vähäiset alenemiset 3 viikon kohdalla, mutta nämä muutokset eivät olleet tilastollisesti merkittäviä 3-viikkoiseen kontrolliryhmään verrattuna. Yhdisteen A ja lovastatiinin yhdistelmä aiheutti plasmakolesterolin suuremman alenemisen kuin kumpikaan käsittely yksinään kaikilla ajankohdilla, ja saavutti 25-%:isen alenemisen viikolla 3 (Taulukko 3).

Taulukko 3

	Resusapinan seerumin kolesterolitasot (mg/dl)			
Ryhmä	Viikko 0	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3
Kontrolli	131 ±1	129 ±7	125 ±8	132 ±8
Yhdiste A (3 mg/kg/päivä)	140 ±10	122 ±11	117 ±7	125 ±9
Lovastatiini (20 mg/kg/päivä)	139 ±7	127 ±6	117 ±5	120 ±6
Yhdiste A + Lovastatiini (3 + 20 mg/kg/päivä)	136 ±8	108* ±7	101* ±7	102* ±8

Arvot edustavat keskiarvoja ± SEM viidellä apinalla/ryhmä.

*p< 0,05 verrattuna kontrolliryhmään.

Koe 4 - Yhdisteen A hypokolesteroleeminen vaikutus yhdistelmänä lovastatiinin kanssa muovaruokavaliolla ruokituilla koirilla:

Menetelmät:

15 koiraspuolista beagle-koitaa jaettiin kolmeen ryhmään, joilla oli yhtäsuuret seerumikolesterolitasot ja kehonpainot (n = 5/ryhmä). Koirille syötettiin 7 päivän ajan Purina Dog Chow (#5006) -koiranmuonaa, joka sisälsi maltodekstriiniä ja joko 0,0234 % yhdistettä A; tai 0,0234 % lovastatiinia; tai yhdisteen A (0,0234 %) ja lovastatiinin (0,0234 %) yhdistelmää. Seeruminäytteitä otettiin päivänä 0, 3 ja 7, ja seerumin kokonaiskolesterolitasot mitattiin kokeessa 1 kuvatulla ta-

valla. Tilastolliset erot määritettiin ANOVA:Lla, ja todennäköisyystasoa $p < 0,05$ pidettiin merkittävänä.

Tulokset:

Koirilla, joille syötettiin muonaravintoa, joka sisälsi joko yhdistettä A tasolla 0,0234 % (5 mg/kg/päivä) tai lovastatiinia tasolla 0,0234 % (5 mg/kg/päivä), saatiin tulokseksi seerumikolesterolitasot, jotka olivat muuttumattomat verrattuna perustasoihin (Päivä 0) Päivänä 3 tai Päivänä 7 (Taulukko 4). Tasolla 5 mg/kg/päivä annetun Yhdistelmän A yhdistelmä tasolla 5 mg/kg/päivä annetun lovastatiinin kanssa antoi tulokseksi seerumikolesterolitasojen 33-%:isen alenemisen Päivänä 7 verrattuna perustasoon Päivänä 0 (Taulukko 4). Seerumikolesterolitasot yhdistelmäryhmässä olivat Päivänä 7 myös merkittävästi alhaisemmat kuin tasot kummassakaan ryhmässä, jolle annettiin yhdistettä A tai lovastatiinia yksinään. (Taulukko 4)

Taulukko 4

	Koiran seerumin kolesterolitasot (mg/ml)		
Ryhmä	Päivä 0	Päivä 3	Päivä 7
Yhdiste A (5 mg/kg/päivä)	114 ±5	106 ±13	109 ±10
Lovastatiini (5 mg/kg/päivä)	107 ±10	107 ±8	114 ±9
Yhdiste A + Lovastatiini (5 mg/kg/päivä kumpaakin)	109 ±8	89 ±4	77 ^{a,b} ±3

Arvot edustavat keskiarvoja $\pm$ SEM viidellä koiralla/ryhmä.

^ap < 0,05 verrattuna Päivään 0.

^bp < 0,05 verrattuna Päivän 7 arvoihin joko YHdisteellä A yksinään tai lovastatiinilla yksinään.

Koska keksintö koskee hoitomenetelmää, jossa annetaan samanaikaisesti kahden komponentin yhdistelmää, komponentit voidaan antaa samanaikaisesti tai peräkkäin, tai voidaan antaa yhtä ainoaa farmaseuttista koostumusta, joka sisältää kolesterolibiosynteesin estäjää ja β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa. Yhdistelmän komponentit voidaan antaa yksitellen tai yhdessä missä hyvänsä tavanomaisessa oraalisessa tai parenteraalisessa annostelum muodossa, kuten kapseli, tabletti, jauhe, lämpöpusketti, suspensio tai liuos. Formulaatit voidaan valmistaa tavanomaisia tekniikkoja käyttämällä tavanomaisia farmaseuttisia täyteaineita ja lisäaineita käyttämällä. Sellaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä täyteaineita ja lisäaineita ovat mm. ei-toksiset yhteensopivat täyteaineet, sideaineet, hajoamista edistävät aineet, puskuriaineet, säilöntäaineet, hape- tuksenestoaineet, voiteluaineet, aromiaineet, sakeutusaineet, väriaineet, emulgoimisaineet ja vastaavat.

Edustavia formulaatioita, jotka sisältävät β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjää, kuvataan edellä mainitussa julkaisussa PCT/US92/05972. Edustavat formulaatit, jotka sisältävät kolesterolibiosynteesin estäjää, ovat tekniikan tasolla hyvin tunnettuja. Otetaan huomioon, että kun mainittua kahta aktiivista valmistusainetta annetaan yhtenä ainoana koostumuksena, edellä mainitussa PCT-patenttihakemuksessa kuvatut annostelum muodot voidaan helposti modifioida ammattimiehen tietoja käyttämällä.

YHdisteiden päivittäisannokset keksinnön mukaisessa, plasma-kolesterolitason alentamiseen tarkoitettussa yhdistelmässä ovat seuraavanlaiset: kolesterolibiosynteesinestäjällä tyyppillinen annostelu on 0,1 - 80 mg/kg nisäkkään painoa/päivä

annettuna yhtenä ainoana tai jaettuina annosteluina, tavallisesti kerran tai kahdesti päivässä; β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjällä tyypillinen annostelu on 0,1 - 10 mg/kg nisäkkään painoa/päivä yhtenä ainoana tai jaettuina annoksina. Hoitava lääkäri voi määrittää annettavan yhdistelmän kumman hyvänsä komponentin täsmällisen annoksen, ja se riippuu annettavan yhdisteen tehokkuudesta ja potilaan iästä, painosta, tilasta ja vasteesta.

Plasmakolesterolitasojen alentamiseksi sellaista hoitoa tarvitsevilla nisäkkäällä keksinnön mukaisessa yhdistelmässä olevia yhdisteitä voidaan antaa potilaille seuraavilla annostelualueilla: HMG-CoA-reduktaasin estäjää noin 10 - noin 40 mg/annos annetaan 1 - 2 kertaa päivässä, antaen kokonaishannoksen noin 10 - 80 mg/päivä, ja muilla kolesterolibiosynteesinestäjillä noin 1 - 1000 mg/annos annetaan 1 - 2 kertaa päivässä, antaen kokonaispäivittäishannoksen noin 1 mg - 2 g päivässä. Noin 1 - 1000 mg/annos β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjää annetaan 1 - 4 kertaa päivässä. Kun yhdistelmän komponentit annetaan erikseen, kunkin komponentin päivässä annettujen annosten lukumäärä ei välttämättä ole sama, esimerkiksi kun toisella komponentilla voi olla pitempi aktiivisuuden kesto, ja sitä tarvitsee sen vuoksi antaa harvemmin.

Koska keksintö koskee plasman kolesterolitasojen alentamista hoitamalla aktiivisten valmistusaineiden yhdistelmällä, jolloin mainitut aktiiviset valmistusaineet voidaan antaa erikseen, keksintö koskee myös erillisten farmaseuttisten koostumusten yhdistämistä lääkepakkausmuotoon. Ts. otetaan huomioon lääkepakkaus, jossa yhdistetään kaksi erillistä yksikköä: farmaseuttinen kolesterolisynteesinestäjä-koostumus ja farmaseuttinen β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjä-koostumus. Edullisesti lääkepakkaus sisältää ohjeet erillisten komponenttien antoon. Lääkepakkausmuoto on erityisen edullinen, kun erilliset komponentit on annettava eri annostelumodoissa (esimerkiksi oraalisesti ja parenteraalisesti) tai ne anne-

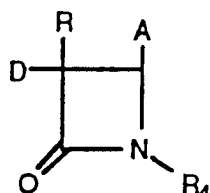
taan eri annosteluvälein.

,

Patenttivaatimukset

1. β -laktaami-kolesterolinabsorption estäjän käyttö valmistettaessa lääkettä kolesterolibiosynteesinestäjän yhdistettyyn käyttöön valtimonkovetustaudin hoidossa tai ennaltaestossa, tai plasman kolesterolitasojen alentamiseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjällä on rakennekaava



jossa

A on $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, jossa p on 0, 1 tai 2 ja X on sidos, $-\text{NH}-$ tai $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$;

heteroaryyli, bentsofuusioitu heteroiaryyli, W-substituoitu heteroaryyli tai W-substituoitu bentsofuusioitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on pyrrolyyli, pyridinyyli, pyrimidinyyli, pyratsinyyli, triatsinyyli, imidatsolyyli, tiatsolyyli, pyratsolyyli, tienyyli, oksatsolyyli tai fura-nyyli, ja typen sisältävillä heteroaryyleillä, niiden N-oksi-deja, ja jossa W on 1 - 3 substituenttia rengashiiliatomeis-sa, joita substituentteja ovat alempi alkyyli, hydroksi-alempi alkyyli, alempi alkoksi, alkoksialkyyli, alkoksialkoksi, alkoksikarbonyylialkoksi, (alempi alkoksi-imino)alempi alky-yli, alempi alkaanidioyyli, alempi alkyyli-alempi alkaanidio-yyli, allyylioksi, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, bentsyyli, R_{14} -bentsyyli, bent-syylioksi, R_{14} -bentsyylioksi, fenoksi, R_{14} -fenoksi, diokso-lanyyli, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}-(\text{alempi alkyyli})-$, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}-(\text{alempi alkoksi})-$, OH , halogeeni, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tert-butyylidimetyylisilyl-

lioksimetyyli, $-C(O)R_{12}$ tai

$-CH_2-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} R_{13}$, ja jossa substituentit substituoiduissa heteroaryylirengastyyppiatomeissa, läsnä ollessaan, ovat alempi alkyyli, alempi alkoksi, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, OH, $NR_{10}R_{11}$ -(alempi alkyyli)-, $NR_{10}R_{11}$ -(alempi alkoksi)-, $-S(O)_2NH_2$ tai 2-(trimetyyllisilyyli)etoksimetyyli;

$-C(O)-B$; tai

$-(CH_2)_k-N \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} R_{13}$, jossa k on 1 tai 2;

D on $B'-(CH_2)_mC(O)-$, jossa m on 1, 2, 3, 4 tai 5;

$B'-(CH_2)_q-$, jossa q on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r$, jossa Z on $-O-$, $-C(O)-$, fenyleeni, $-NR_8-$ tai $-S(O)_{0-2}-$, e on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, ja r on 1, 2, 3, 4 tai 5,

sillä ehdolla, että e:n ja r:n summa on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

$B'-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$; $B'-(C_{2-6}\text{-alkadienyleeni})-$;

$B'-(CH_2)_t-Z-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$, jossa Z on edellä määriteltä, ja jossa t on 0, 1, 2 tai 3, sillä ehdolla, että t:n ja alkyleeniketjussa olevien hiiliatomien summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

$B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa V on C_{3-6} -sykloalkyleeni, f on 1, 2, 3, 4 tai 5, ja g on 0, 1, 2, 3, 4 tai 5, sillä ehdolla, että f:n ja g:n summa on 1, 2, 3, 4, 5, tai 6:

$B'-(CH_2)_t-V-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$ tai $B'-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-V-(CH_2)_t-$, jossa V ja t ovat edellä määritellyt, sillä ehdolla, että t:n ja alkyleeniketjussa olevien hiiliatomien summa on 2, 3, 4, 5 tai 6;

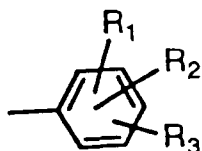
$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, Z ja V ovat edellä määritellyt ja a, b ja d ovat toisistaan riippumatta 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6, sillä ehdolla, että a:n, b:n ja d:n summa on 0, 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

$T-(CH_2)_s-$, jossa T on sykloalkyyli, jossa on 3 - 6 hiiliatomia, ja s on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6; tai

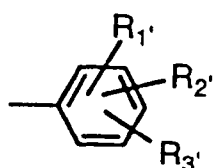
naftyyylimetyyli, heteroaryylimetyyli tai W-substituoitu heteroaryylimetyyli, jossa heteroaryyli ja W ovat

edellä määritellyt;

B on



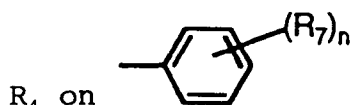
B' on naftyyli, heteroaryyli tai W-substituoitu heteroaryyli, jossa heteroaryyli on edellä määritelty, tai



R on vety, fluori, C₁₋₁₅-alkyyli, C₁₋₁₅-alkenyyli, C₁₋₁₅-alkynyyli tai B-(CH₂)_h-, jossa h on 0, 1, 2 tai 3;

R₁, R₂ ja R₃ ovat toisistaan riippumatta H tai W, sillä ehdolla, että kun W on halogeeni, se on o-halogeeni tai m-halogeeni; tai R₁ on vety ja R₂ ja R₃, yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;

R₁, R₂ ja R₃ ovat toisistaan riippumatta H tai W; tai R₁ on vety ja R₂ ja R₃, yhdessä viereisten hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, muodostavat dioksolanyylirenkaan;



R₄ on , jossa n on 0, 1, 2 tai 3, indanyyli, bentsofuranyyli, bentsodioksolyyli, tetrahydronaftyyli, pyridyyli, pyratsinyyli, pyrimidinyyli tai kinolyyli;

R₅ on alempi alkyyli, fenyyli, R₁₄-fenyyli, bentsyyli tai R₁₄-bentsyyli;

R₆ on OH, alempi alkyyli, fenyyli, bentsyyli, R₁₄-fenyyli tai R₁₄-bentsyyli;

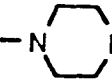
R₇ on alempi alkyyli, alempi alkoksi, OH, halogeeni, -NR₁₀R₁₁, -NHC(O)OR₅, -NHC(O)R₅, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂- (alempi alkyyli), -COOR₉, -CONR₁₀R₁₁, -COR₁₂, fenoksi, bentsyy-

lioksi, $-\text{OCF}_3$ tai tert-butyylidimetyylisilyylioksi, ja jossa n on 2 tai 3, ryhmät R_7 voivat olla samat tai erilaisia;

R_8 on alempi alkyylili, fenyyli-alempi alkyylili tai $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$;

R_9 on H, alempi alkyylili, fenyyli tai fenyyli-alempi alkyylili;

R_{10} ja R_{11} ovat toisistaan riippumatta H tai alempi alkyylili;

R_{12} on H, OH, alkoksi, fenoksi, bentsyylioksi,  R_{13} , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, alempi alkyylili, fenyyli tai R_{14} -fenyyli;

R_{13} on $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ tai $-\text{N}(\text{alempi alkyylili})-$; ja

R_{14} on 1 - 3 ryhmää, jotka ovat toisistaan riippumatta alempi alkyylili, alempi alkoksi, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, OH tai halogeeni;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

2. Patenttivaatimuksen 2 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjä on patenttivaatimuksessa 2 määriteltyä, jossa:

R on H;

D on $\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, $\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_f-$, $\text{B}'-(\text{C}_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$ tai $\text{B}'-(\text{CH}_2)_f-\text{V}-(\text{CH}_2)_g-$, jossa B' , Z, V, q, e, r, f ja g ovat patenttivaatimuksessa 4 määritellyt;

R_4 on fenyyli, R_7 -substituoitu fenyyli tai indanyyli, jossa R_7 on alempi alkyylili, alempi alkoksi, halogeeni, $-\text{OCF}_3$, alempi alkyylitio, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{CN}$, OH tai $-\text{CIR}_{12}$, jossa R_{10} , R_{11} ja R_{12} ovat patenttivaatimuksessa 4 määritellyt; ja

A on $-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, jossa X, B ja p ovat patenttivaatimuksessa 4 määritellyt.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjä on patenttivaatimuksessa 2 määriteltyä, jossa:

D on $\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, jossa B' on fenyyli ja q on 3 tai 4; $\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_f-$, jossa B' on p-fluori-fenyyli tai p-metoksi-

fenyyli, e on nolla, z on $-O-$, ja r on 2; $B'-(C_{2-6}\text{-alkenyleeni})-$ on 3-fenyyli-1-propenyyli; tai $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, jossa B' on fenyyli, f on 1, V on syklopropyleeni ja g on nolla;

A on $-(CH_2)_p-X-B$, jossa p on nolla, X on sidos ja B on patenttivaatimuksessa 4 määritelty;

R_1 , R_2 ja R_3 ovat H , OH , $-NO_2$, alempi alkoksi, alkoksialkoksi, alempi alkyyli-alempi alkaanidioyyli, m -halogeeni, $NR_{10}R_{11}-$ (alempi alkoksi)-, allyylioksi, fenoksi, alkoksikarbonyyialkoksi tai $-C(O)R_{12}$, jossa R_{10} , R_{11} ja R_{12} ovat patenttivaatimuksessa 4 määritellyt;

R_4 on $(R_7)_n$ -substituoitu fenyyli, jossa n on 1 ja R_7 on alempi alkyyli, alempi alkkoksi, halogeeni, $-OCF_3$, alempi alkyyylitio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH tai $-COR_{12}$, jossa R_{10} , R_{11} ja R_{12} ovat patenttivaatimuksessa 4 määritellyt.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjä on (3R-4S)-1,4-bis(4-metoksifenyyli)-3-(3-fenyylipropyyli)-2-atsetidinonia.

6. Kolesteroliobiosynteesinestäjän käyttö valmistettaessa lääkettä yhdistettyyn käyttöön β -laktaami-kolesterolin absorption estäjän kanssa valtimonkovetustaudin hoidossa tai ennaltaestossa, tai plasman kolesterolitasojen alentamiseen.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että kolesterolibiosynteesin estäjä on HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, skvaleenisynteesin estäjiä tai skvaleeniepoksidaasin estäjiä.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että kolesterolibiosynteesin estäjä on lovastatiinia, pravastatiinia, fluvastatiinia, simvastatiinia, CI-981:tä, L-659,699:ää, skvalestatiini 1:tä tai NB-598:aa.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että kolesterolibiosynteesinestäjä on patenttivaatimuksessa 7 tai patenttivaatimuksessa 8 määritellyä.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 6 - 8 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjä on jossakin patenttivaatimuksista 2 - 5 määritellyä.

11. Farmaseuttinen koostumus valtimonkovetustaudin hoitoon tai ennaltaestoon, tai plasman kolesterolitasojen alentamiseen, t u n n e t t u siitä, että se sisältää β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää, kolesterolibiosynteesinestäjää ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että kolesterolibiosynteesinestäjä on patenttivaatimuksessa 7 tai patenttivaatimuksessa 8 määritellyä.

13. Patenttivaatimuksen 11 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjä on jossakin patenttivaatimuksista 2 - 5 määritellyä.

14. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksista 11 - 13 mukaisen farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kolesterolibiosynteesinestäjää ja β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää sekoitetaan farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa.

15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että patenttivaatimuksessa 7 tai patenttivaatimuksessa 8 määritellyä kolesterolibiosynteesinestäjää ja jossakin patenttivaatimuksista 2 - 5 määritellyä β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää sekoitetaan farmaseuttisesti hy-

väksyttävän väliaineen kanssa.

16. Lääkepakkaus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää erillisissä astioissa yhdessä ainoassa pakkauksessa farmaseuttisia koostumuksia käytettäväksi yhdistelmänä valtimonkovetustaudin hoitamiseksi tai ennaltaestämiseksi, tai plasman kolesterolitasojen alentamiseksi, joka sisältää yhdessä astiassa tehokkaan määrän kolesterolibiosynteesinestäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa, ja toisessa astiassa, tehokkaan määrän β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen lääkepakkaus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää yhdessä astiassa tehokkaan määrän patenttivaatimuksessa 7 tai patenttivaatimuksessa 8 määriteltä kolesterolibiosynteesinestäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa, ja toisessa astiassa, tehokkaan määrän jossakin patenttivaatimuksista 2 - 5 määriteltä β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää farmaseuttisesti hyväksyttävässä väliaineessa.

18. Menetelmä valtimonkovetustaudin hoitamiseksi tai ennaltaestämiseksi tai plasman kolesterolitasojen alentamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sellaista hoitoa tarvitsevalle nisäkkäälle annetaan samanaikaisesti tai peräkkäin tehokas määrä kolesterolibiosynteesinestäjää ja β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjää.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kolesterolibiosynteesinestäjä on patenttivaatimuksessa 7 tai patenttivaatimuksessa 8 määriteltä.

20. Patenttivaatimuksen 16 tai 17 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että β -laktaami-kolesterolinabsorptionestäjä on jossakin patenttivaatimuksista 2 - 5 määriteltä.