

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.06.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.06.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/211594**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.03.2003**
(Věstník č. 3/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/18868**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/096311**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3931

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 221/06

C 07 D 221/20

C 07 D 221/10

C 07 D 221/16

C 07 D 405/06

A 61 K 31/435

A 61 P 3/06

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

**Robt Jeffrey A., Newtown, PA, US;
Chen Bang-Chi, Plainsboro, NJ, US;
Sun Chong-Qing, East Windsor, NJ, US;**

(74) Zástupce:

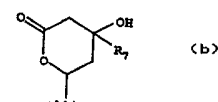
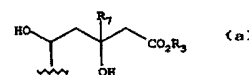
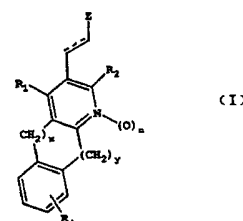
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Inhibitory HMG-CoA reduktázy a způsob jejich
použití**

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Z skupinu obecného vzorce (a) nebo (b); n 0 nebo 1; x 0, 1, 2, 3 nebo 4; y 0, 1, 2, 3, nebo 4, za podmínky, že alespoň jeden z indexů x a y neznamená nulu a popřípadě jeden nebo několik atomů uhlíku skupiny $(CH_2)_x$ a/nebo $(CH_2)_y$ může vytvářet 3-až 4-člennou spirocyklickou skupinu; R^1 a R^2 na sobě nezávisle alkyl, arylalkyl, cykloalkyl, alkenyl, cykloalkenyl, aryl, heteroaryl nebo cykloheteroalkyl; R^3 atom H nebo nižší alkyl; R^4 atom H, halogen, trifluormethyl, hydroxyl, alkyl, alkoxy, alkanoylamino, aroylamino nebo CN; R^7 atom H nebo nižší alkyl; - - - jednoduchou nebo dvojnou vazbu (která může být cis nebo trans a její farmaceuticky přijatelné soli, přičemž když R^3 znamená atom H, její estery, její prodrogové estery a její všechny stereoizomery, jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy a aktivní při inhibici biosyntézy cholesterolu, k modulaci lipidů v krevním séru ke snížení LDL cholesterolu a/nebo ke zvýšení HDL cholesterolu a tak pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie a aterosklerosy.



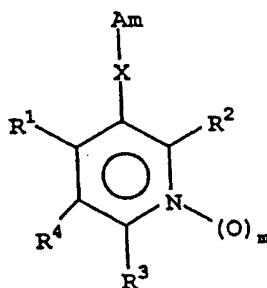
Inhibitory HMG-CoA reduktázy a způsob jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin a farmaceutických prostředků užitečných jako hypocholesterolemická a hypolipidemická činidla. Zvláště se vynález týká (1) určitých inhibitorů enzymu 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktáza (HMG-CoA reduktáza), který obsahuje pyridin obsahující jádro vázané prostřednictvím spojovníku na HMG vázající doménu vedlejšího řetězce, 2) farmaceutických prostředků, obsahujících takové sloučeniny, a (3) způsobu snižování hladiny cholesterolu v krevním séru a úpravy hladiny lipidů v krevním séru za použití takových farmaceutických prostředků.

Dosavadní stav techniky

Americký patentový spis číslo US 5 686433 (Robl) popisuje sloučeninu obecného vzorce



kde znamená

Am vázací doménu vedlejšího řetězce,

X spojovník,

R¹ a R² na sobě nezávisle

(i) atom vodíku,

(ii) skupinu alkylovou,

- (iii) skupinu arylovou,
- (iv) skupinu cykloalkylovou,
- (v) skupinu aralkylovou,
- (vi) araloxyskupinu
- (vii) skupinu alkenylovou,
- (viii) skupinu cykloalkenylovou,
- (ix) skupinu heterocyklickou (například thienylovou, benzo-dioxolylovou),

R³ skupinu

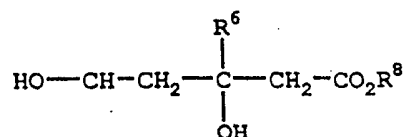
- (i) atom vodíku,
- (ii) nižší skupinu alkylovou,
- (iii) skupinu arylovou,
- (iv) skupinu cykloalkylovou,
- (v) skupinu alkoxylovou,
- (vi) skupinu aralkylovou,
- (vii) araloxyskupinu,
- (viii) skupinu alkenylovou,
- (ix) skupinu cykloalkenylovou,
- (x) skupinu alkylovou substituovanou atomem halogenu,
- (xi) skupinu adamantylovou,
- (xii) skupinu heterocyklickou (například thienylovou, benzo-dioxolylovou),

R⁴ skupinu

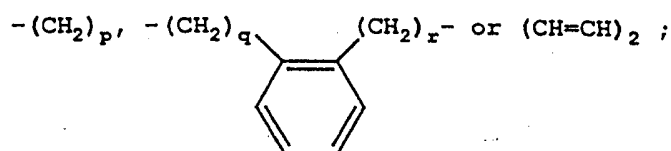
- (i) atom vodíku,
- (ii) nižší skupinu alkylovou,
- (iii) skupinu arylovou,
- (iv) skupinu cykloalkylovou,
- (v) skupinu alkoxylovou,
- (vi) skupinu aralkylovou,
- (vii) skupinu aralkoxy,
- (viii) skupinu alkenylovou,
- (ix) skupinu cykloalkenylovou,
- (x) skupinu adamantylovou,

- (xi) atom halogenu,
- (xii) atomem halogenu substituovanou skupinu alkylovou (například trifluormethylovou),
- (xiii) skupinu heterocyklickou (například thienylovou, benzo-dioxolylovou,

nebo R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu vzorce



avšak pokud znamená A_m skupinu obecného vzorce

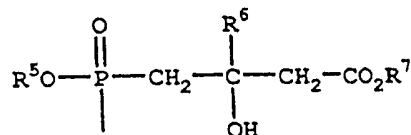


nebo její δ lakton, nemůže R^3 a R^4 znamenat skupinu $(\text{CH}=\text{CH})_2$,

- R^6 atom vodíku nebo skupinu nižší alkylovou,
- R^8 atom vodíku, skupinu nižší alkylovou, iont alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy,
- n číslo 0 nebo 1,
- p číslo 3, 4 nebo 5,
- q číslo 0, 1, 2 nebo 3 a
- r číslo 0, 1, 2 nebo 3.

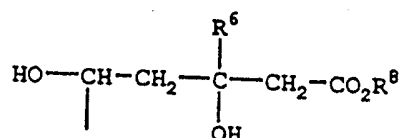
Ve výhodném provedení (A_m) je HMG vázající doména vedlejšího řetězce obsahující dihydroxyskupinu nebo skupinu fosfinové kyseliny.

Fosfinová (nebo fosfonová, pokud X znamená skupinu $\text{CH}_2\text{-O-}$) kyselina HMG vazací doménu vedlejšího řetězce (A_1) má obecný vzorec

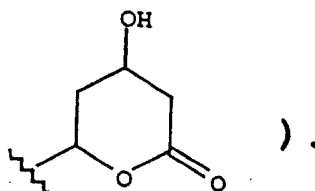


kde znamená R^5 a R^7 na sobě nezávisle atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, iont alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a R^6 atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu.

Dihydroxykyselinu vazací doména vedlejšího řetězce (A_2) má obecný vzorec



kde znamená R^6 atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, R^8 atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu ve formě volné kyseliny nebo ve formě fyziologicky přijatelného a hydrolyzovatelného esteru nebo jeho δ laktonu (to je pokud znamená Am skupinu



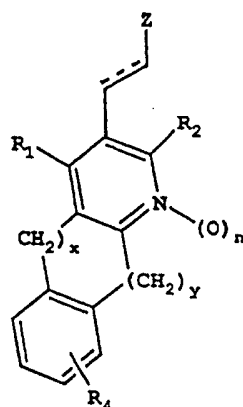
Kromě toho může R^8 znamenat iont alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy.

Vhodným spojovníkem X je skupina $\text{-(CH}_2\text{)}_a\text{-}$, -CH=CH- , $\text{-C}\equiv\text{C-}$, $\text{-CH}_2\text{O-}$, přičemž se atom kyslíku váže na atom fosforu nebo na aromatickou kotvu, jestliže Am znamená skupinu A_1 a přičemž se atom kyslíku váže na aromatickou kotvu, jestliže Am znamená skupinu A_2 a jestliže "a" znamená 1, 2 nebo 3.

Podstatou vynálezu jsou určité pyridin obsahující sloučeniny, které jsou mocnými inhibitory biosyntézy cholesterolu pro svou schopnost inhibovat enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reduktáza (HMG-CoA reduktáza).

Podstata vynálezu

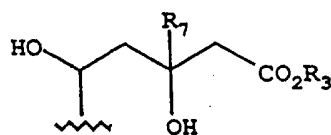
Podstatou vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I



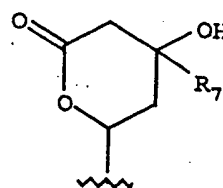
(I)

kde znamená

Z skupinu obecného vzorce



nebo



n 0 nebo 1,

x 0, 1, 2, 3 nebo 4,

y 0, 1, 2, 3 nebo 4,
za podmínky, že alespoň jeden z indexů x a y neznamená nulu,
a popřípadě jeden nebo několik atomů uhlíku skupiny

$(CH_2)_x$ a/nebo $(CH_2)_y$ může vytvářet tříčlennou až sedmičlennou spirocyklickou skupinu,

- R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu alkylovou, arylalkylovou, cykloalkylovou, alkenylovou, cykloalkenylovou, arylovou, heteroarylovou nebo cykloheteroalkylovou,
- R^3 atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,
- R^4 atom vodíku, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, hydroxylovou, alkylovou, alkoxy skupinu, alkanoylamino skupinu, aroylamino skupinu nebo kyanoskupinu,
- R^7 atom vodíku nebo skupinu nižší alkylovou,
- jednoduchou nebo dvojnou vazbu (která může být cis nebo trans

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, přičemž když R^3 znamená atom vodíku, jejich estery, jejich prodrogové estery a jejich všechny stereoizomery.

S výhodou je skupina symbolu Z ve formě volné kyseliny, jejího fyziologicky přijatelného a hydrolyzovatelného esteru nebo δ laktonu, její soli s alkalickým kovem, s kovem alkalické zeminy nebo aminokyselinové soli.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

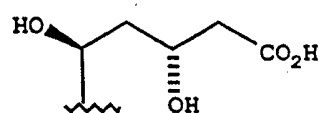
- R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu alkylovou, cykloalkylovou a arylovou,
- R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou nebo atom halogenu,
- x 2 nebo 3,
- y nulu a
- n nulu.

Ještě výhodnějšími jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

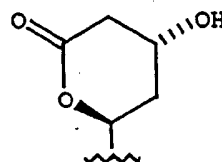
R ¹	skupinu arylovou (zvláště substituovanou arylovou skupinu níže specifikovanou,
R ²	skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou,
R ⁴	atom vodíku,
x	3
y	nulu,
n	nulu a
- - -	dvojnou vazbu

Ještě výhodnějšími jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená

R ¹	substituovanou arylovou skupinu, zvláště skupinu 4-fluorfenylovou, 4-fluor-3-methylfenylovou nebo 3,5-dimethylfenylovou skupinu,
R ²	skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou, zvláště skupinu isopropylovou, terc-butylovou nebo cyklopropylovou,
R ⁴	atom vodíku,
x	3,
y	nulu,
n	nulu a
- - -	dvojnou vazbu, s výhodou trans a
Z	skupinu vzorce



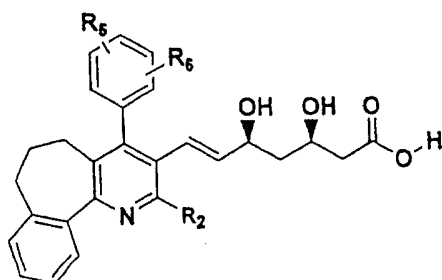
nebo



nebo jejich sůl s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo aminokyselinovou sůl.

Nejvýhodnějšími sloučeninami obecného vzorce I jsou

sloučeniny obecného vzorce IA



(1A)

kde znamená

R^5 a R^6 na sobě nezávisle atom vodíku, atom halogenu a/nebo alkylovou skupinu (s výhodou 4-fluor, skupinu 4-fluor-3-methylovou nebo 3,5-dimethylovou),

R^2 skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou, zvláště skupinu isopropylovou, terc-butylovou nebo cyklopropylovou,

nebo jejich sůl s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy (například sůl sodnou, draselnou nebo vápenatou) nebo aminokyselinovou sůl (například s argininem).

Vynález se také týká farmaceutických prostředků užitečných jako hypolipidemická nebo hypocholesterolemická činidla nebo hypotriglyceridemická činidla nebo činidla proti Alzheimerově nemoci nebo proti osteoporóze jakož také pro další zde popisované účely, obsahujících hypolipidemické nebo hypocholesterolemické nebo hypotriglyceridemické množství nebo množství účinné proti Alzheimerově nemoci nebo proti osteoporóze nebo jiné terapeuticky účinné množství (v závislosti na použití) sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se také týká způsobu inhibice biosyntézy cholesterolu nebo snížení hladiny cholesterolu v krevním séru a/nebo úpravy hladiny cholesterolu v krevním séru, jako je snižování

LDL cholesterolu a/nebo zvyšování HDL cholesterolu nebo ošetřování dyslipidemie, smíšené dyslipidemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypo α -lipoproteinemie, LDL struktury B, LDL struktury A, hyperlipoproteinemie nebo hypertriglyceridemie a dalších odchylek apolipoproteinového metabolismu, nebo snižování hladin Lp(a), nebo léčení nebo prevence ostatních cholesterolem ovlivněných chorob, nebo léčení nebo prevence nebo zvrácení progresu aterosklerózy, nebo prevence nebo léčení Alzheimerovy nemoci, nebo prevence nebo léčení osteoporózy a/nebo osteopenie, nebo snižování zánětlivých markerů, jako je C-reaktivní protein, nebo prevence nebo léčení žilných zánětů nízkého stupně, nebo prevence nebo léčení mrtvice, nebo prevence nebo léčení demence, nebo prevence a léčení koronární choroby srdeční (včetně primární a sekundární prevence infarktu myokardu), nebo prevence nebo léčení stabilní a nestabilní anginy, nebo primární prevence koronárních příhod, nebo sekundární prevence kardiovaskulárních příhod, nebo prevence nebo léčení chorob periferních žil, prevence nebo léčení chorob periferních arterií, nebo prevence nebo léčení akutního vaskulárního syndromu, nebo prevence nebo snižování rizik při podstoupení myokardiálních revaskularizačních procedur, nebo prevence nebo léčení mikrovaskulárních chorob, jako je nefropatie, neuropatie, retinopatie a nefrotický syndrom nebo prevence nebo léčení hypertenze, přičemž se pacientům, kteří takové ošetření potřebují, podáváním farmaceutických prostředků podle vynálezu.

Vynález se také týká způsobu prevence a léčení diabetu, obzvláště diabetu typu 2 a s tím souvisejících chorob, jako jsou insulinová resistance, hyperglykemie, hyperinsulinemie, zvýšené hladiny mastných kyselin nebo glycerolu v krvi, obezita, syndrom X, diabetické komplikace, dysmetabolický syndrom a související choroby, a sexuální dysfunkce, přičemž se pacientům, kteří takové ošetření potřebují, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se také týká způsobu pro prevenci a léčení zhoubných lézí (jako je karcinom in situ prsu a lobulární karcinom in situ prsu), premaligních lézí (jako fibroadenom prsu a prostatická intraepitelová neoplasie (PIN), malignancie zažívacího traktu, liposarkom a různé jiné epitelové nádory (včetně prsu, prostaty, tlustého střeva, vaječníků, žaludku a plic), astenie (únavnost) vyvolaná rakovinou, dráždivý střevní syndrom, Crohnova nemoc, gastrická ulceritida a žlučové kaménky a infekce HIV, jiné infekční nemoci, drogou vyvolaná lipodystrofie a proliferativní choroby, jako lupénka, přičemž se pacientům, kteří takové ošetření potřebují, podává účinné množství sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká způsobu pro zlepšení koagulace homeostaze včetně snižování aktivity PAI-1, snižování fibrinogenu a/nebo snižování srážlivosti destiček a/nebo zlepšování endotelové funkce, přičemž se pacientům, kteří takové ošetření potřebují, podává terapeuticky účinné množství sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká způsobu pro léčení chorob souvisejících s cholesterolem, léčení diabetu a příbuzných chorob, kardiovaskulárních chorob, cerebrovaskulárních shora a dále definovaných chorob a ostatních shora jmenovaných nemocí, přičemž se pacientům, kteří takové ošetření potřebují podává terapeuticky účinné množství kombinací sloučenin obecného vzorce I a hypolipidemické činidlo a/nebo lipid upravující činidlo a/nebo antidiabetické činidlo a/nebo kardiovaskulární činidlo, cerebrovaskulární činidlo a/nebo jiný typ terapeutického prostředku.

V uvedených způsobech podle vynálezu, když se podává kombinace, používá se sloučeniny obecného vzorce I ve hmotnostním poměru k ostatnímu terapeutickému činidlu (v závislosti na jeho druhu působení) v rozmezí přibližně 0,01:1 až přibližně

500:1, s výhodou přibližně 0,5:1 až přibližně 100:1.

Vynález se týká sloučenin užitečných k inhibici enzymu, kterým je HMG-CoA reduktáza; takové inhibitory jsou užitečné jako hypocholesterolemická činidla, dyslipidemická činidla, hypolipidemická činidla, hypotriglyceridemická činidla, činidla proti Alzheimerově nemoci a činidla působící proti osteoporóze a dalších zde popsaných použití.

Výrazem "koronární příhody" se míní infarkt myokardu, myokardiální revaskularizační procesy, angina, kardiovaskulární smrt a akutní koronární syndrom.

Výrazem "koronární choroby a příhody" se míní ateroskleróza koronárních tepen, infarkt myokardu, včetně primární MI a sekundární MI, opakovaný infarkt myokardu, angina pectoris (včetně stabilní a nestabilní anginy), kongestivní selhání srdce a náhlá srdeční smrt.

Výrazem "cerebrovaskulární choroby a příhody" se míní například mozkový infarkt nebo mozková mrtvice (způsobená bloádou cév nebo hemoragií) nebo přechodný ischemický záchvat (TIA), syncope, ateroskleróza intrakraniálních a/nebo extrakraniálních arterií.

Výrazem "nemoci související s cholesterolem" se míní choroby zahrnující zvýšenou hladinu LDL cholesterolu, choroby zahrnující regulaci receptorů LDL, choroby zahrnující snížené hladiny cholesterolu HDL, dyslipidemie, hyperlipidemie, zvýšená LDL struktura B, zvýšená LDL struktura A, hypercholesterolemie, hypo- α -lipoproteinemie (nízký HDL cholesterolový syndrom), hyperlipoproteinemie, zvýšené hladiny Lp(a), hypertriglyceridemie, další odchylky apolipoproteinového B metabolismu, heterozygotní familiální, předpokládané familiální kombinované a nefamiliální (ne-FH) formy primární hypercholesterolemie

(včetně Frederiksonova typu IIa a IIb), choroba ukládání cholesterolu, a choroba transferproteincholesterolu a odvozené choroby.

Stavy, choroby a nemoci souhrně označované "syndrom X" nebo dysmetabolický syndrom (například Johanson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, str. 727 až 734, 1997) zahrnují hyperglykémii a/nebo prediabetický inzulinový rezistenční syndrom a jsou charakterizovány počátečním resistantním stavem generujícím hyperinzulinemii, dyslipidemii a zhoršenou snášenlivost glukózy, která se může rozvinout do diabetu typu II, charakteristického hyperglykemií, která může vést k diabetickým komplikacím.

Výrazem "diabet a související choroby" se týká diabetu typu II, typu I, zhoršeného snášení glukózy, obezity, hyperglykemie, Syndromu X, dysmetabolického syndromu, diabetických komplikací a hyperinzulinemie.

Stavy, choroby a nemoci, společně nazývané "diabetické komplikace" zahrnují retinopatii, neuropatii a nefropatii a ostatní známé komplikace diabetu.

Výrazem "ostatní typy terapeutických činidel" se zde míní jedno nebo několik antidiabetických činidel (jiných než sloučeniny obecného vzorce I), jedno nebo několik antiobezitních činidel a/nebo jedno nebo několik činidel snižujících lipid, jedno nebo několik činidel lipid upravujících (včetně činidel působících proti ateroskleróze), jiné typy činidel proti ateroskleróze a/nebo jedno nebo několik protidestičkových činidel, jedno nebo několik činidel k léčení hypertenze, jednu nebo několik drog proti rakovině, jedno nebo několik činidel k léčení artritidy, jedno nebo několik činidel proti osteoporóze, jedno nebo několik činidel proti obezitě, jedno nebo několik činidel pro léčení imunomodulatorních chorob a/nebo jed-

no nebo několik činidel k léčení anorexie nervosa.

Výrazem činidla "lipid upravující" se vždy míní činidla, která snižují LDL a/nebo zvyšují HDL a/nebo snižují triglyceridy a/nebo snižují celkový cholesterol a/nebo jiné známé mechanismy pro terapeutické léčení lipidových poruch.

Výrazem "ostatní typy anti-aterosklerotických činidel" se zde míní běžná činidla proti ateroskleróze, včetně inhibitorů lipoxygenázy, inhibitorů ACAT, antioxidantů, PPAR δ agonistů, inhibitorů fosfolipázy, včetně inhibitorů PLA-2 a/nebo jiných známých anti-aterosklerotických činidel.

Výrazem farmaceuticky přijatelná "sůl" nebo "soli" se míní zásadité soli, které se připravují reakcí sloučeniny obecného vzorce I s anorganickými nebo s organickými zásadami. Soli zahrnují soli amoniové; soli alkalických kovů, jako je lithium, sodík a draslík (který je výhodný); soli kovů alkalických zemin jako je vápník a hořčík; soli s organickými zásadami, jako jsou aminové soli (například soli dicyklohexylaminová, benzinová, N-methyl-D-glukaminová a hydrabaminová); a soli s aminokyselinami, jako jsou například arginin, lysin; a soli podvojných iontů, tak zvané "vnitřní soli". Netoxické, farmaceuticky přijatelné soli jsou výhodné, jakkoliv jiné soli jsou užitečné, například pro izolaci a pro čištění produktu.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" nebo "soli" také zahrnuje adiční soli. Takové soli se připravují například reakcí sloučeniny obecného vzorce I se silnými anorganickými kyselinami, jako jsou například minerální kyseliny jako kyselina sírová, fosforečná, kyseliny halogenovodíkové například chlorovodíková a bromovodíková a se silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako jsou například kyseliny alkanokarboxylové s 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou nesubstituované nebo substituované například atomem halogenu, jako kyselina octová, nasy-

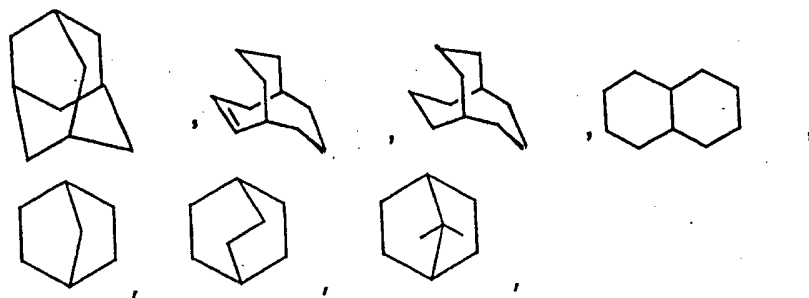
cené a nenasycené dikarboxylové kyseliny například kyselina šťavelová, malonová, jantarová, maleinová, fumarová, ftalová nebo tereftalová, dále kyseliny hydroxykarboxylové, například kyselina askorbová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná nebo citronová, dále aminokyseliny (například kyselina asparagová nebo glutamová nebo lysin nebo arginin), nebo kyselina benzoo-
vá, nebo organické sulfonové kyseliny například alkylsulfonové (s 1 až 4 atomy uhlíku) nebo arylsulfonové, které jsou nesubstituované nebo substituované například atomem halogenu, jako kyselina methansulfonová nebo p-toluensulfonová kyselina.

Výrzem "spirocyklická skupina" v souvislosti se skupinou $(CH_2)_x$ a/nebo $(CH_2)_y$ se zde vždy míní tříčlenná až sedmičlenná spirocyklická skupina, vytvářená jedním nebo několika atomy uhlíku ve skupině $(CH_2)_x$ a/nebo jedním nebo několika atomy uhlíku ve skupině $(CH_2)_y$ spolu s přídatnými atomy uhlíku k vytvoření od tříčlenného do sedmičlenného kruhu.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "nižší alkyl", "alkyl" nebo "alk", samotný nebo jako část jiné skupiny, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec s 1 až 20 atomy uhlíku, s výhodou s 1 až 10 atomy uhlíku a především s 1 až 8 atomy uhlíku v normálním řetězci, jako jsou například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, terc-butylová, isobutylová, pentylová, hexylová, isohexylová, heptylová, 4,4-dimethylpentylová, oktylová, 2,2,4-trimethylpentylová, nonylová, decylová, undecylová, dodecylová a jejich různě větvené isomery, jakož také skupiny obsahující jeden až čtyři substituenty, jako jsou například atomy halogenu fluor, chlor, brom a jod, skupina trifluormethylová, alkylová, alkoxy skupina, skupina arylová, aryloxyskupina, skupina aryl(arylová), nebo diarylová, arylalkylová, arylalkyloxyskupina, skupina alkenylová, cykloalkylová, cykloalkylalkylová, cykloalkylalkyloxyskupina, aminoskupina, skupina hydroxylová, hydroxyalkylová, acylová, cykloheteroalkylová, heteroarylová, hete-

roaryloxyskupina, skupina heteroarylalkylová, heteroarylalkoxykupina, skupina aryloxyalkylová, alkylthioskupina, arylalkylthioskupina, skupina aryloxyarylová, alkylamidoskopina, alkanoylamioskupina arylkarbonylaminoskupina, nitroskupina, kyanoskopina, skupina thiolová, halogenalkylová, trihalogenalkylová a/nebo alkylthioskupina.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "cykloalkyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, nasycenou nebo částečně nenasycenou (obsahující jednu až dvě dvojné vazby) cyklickou uhlovodíkovou skupinu obsahující 1 až 3 kruhy, jako jsou skupina monocyklická alkylová, bicyklická alkylová (nebo bicykloalkylová) a tricyklická alkylová skupina obsahující celkem 3 až 20 atomů uhlíku vytvářejících kruh, s výhodou 3 až 10 atomů uhlíku vytvářejících kruh a která může být fúzována na jeden nebo na dva aromatické kruhy, popsané v případě arylové skupiny, jako jsou například skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklodecylová, cyklododecylová, cyklohexenylová skupina a skupina vzorce



příčemž každá taková skupina může být popřípadě substituována jedním až čtyřmi substituenty ze souboru zahrnujícího skupiny, jako jsou atomy halogenu, skupina alkylová, alkoxykupina, skupina hydroxylová, arylová, aryloxyskupina, skupina arylalkylová, cykloalkylová, alkylamidoskopina, alkanoylaminoskupina, oxoskopina, skupina acylová, arylkarbonylaminoskupina, skupina heteroarylová, cykloheteroalkylová, aminoskupina, alkylaminoskopina, nitroskupina, kyanoskopina, skupina thiolová

a/nebo alkylthioskupina, a/nebo jakákoliv skupina, která je vhodným substituentem alkylové skupiny.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "cykloalkenyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, cyklickou uhlovodíkovou skupinu obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, s výhodou s 5 až 10 atomů uhlíku a s jednou až dvěma dvojnými vazbami. Jako příklady cykloalkenylových skupin se uvádějí skupina cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, cyklooktenyl, cyklohexadienyl a cykloheptadienyl, které jsou popřípadě substituovány stejnými substituenty, jako je uvedeno pro cykloalkylovou skupinu.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "alkanoyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, alkylovou skupinu vázanou na karbonylovou skupinu.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "nižší alkenyl" nebo "alkenyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec se 2 až 20 atomy uhlíku, s výhodou se 2 až 12 atomy uhlíku a především se 2 až 8 atomy uhlíku v normálním řetězci, obsahující v normálním řetězci jednu až šest dvojných vazeb, jako jsou například skupina vinylová, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-oktenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradekatrienyl, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty, jako jsou zvláště atomy halogenu, skupina halogenalkylová, alkylová, alkoxykupina, skupina alkenyl, alkinyl, aryl, arylalkylová, cykloalkylová, aminoskupina, skupina hydroxylová, heteroaryl, cykloheteroalkylová, alkanoylamioskupina, alkylamidokupina, arylkarbonylamioskupina, nitroskupina, kyanoskupina, skupina thiolová, alkylthioskupina nebo jakákoliv skupina shora uvedená jakožto substituent alkylové skupiny.

Pokud není uvedno jinak znamená výraz "nižší alkynyl" nebo "alkynyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec se 2 až 20 atomy uhlíku, s výhodou se 2 až 12 atomy uhlíku a především se 2 až 8 atomy uhlíku v normálním řetězci, obsahující v normálním řetězci jednu trojnou vazbu, jako jsou například skupina 2-propinylová, 3-butinylová, 2-butinylová, 4-pentinylová, 3-pentinylová, 2-hexinylová, 3-hexinylová, 2-heptinylová, 3-heptinylová, 4-heptinylová, 3-oktinylová, 3-noninylová, 4-decinylová, 3-undecinylová, 4-dodecinylová, které jsou popřípadě substituovány jedním až čtyřmi substituenty, jako jsou zvláště atomy halogenu, skupina halogenalkylová, alkylová, alkoxyskupina, skupina alkenylová, alkinylová, arylová, arylalkylová, cykloalkylová, aminoskupina, skupina heteroarylová, cykloheteroalkylová, hydroxylová, alkanoylaminoskupina, alkylamidoskupina, arylkarbonylaminoskupina, nitroskupina, kyanoskupina, skupina thiolová, alkylthioskupina nebo jakákoliv skupina shora uvedená jakožto substituent alkylové skupiny.

Pokud není uvedno jinak znamená výraz "arylalkenyl" a "arylalkynyl" samotný nebo jako část jiné skupiny skupinu alkenylovou a alkinylovou shora definovanou s arylovým substituentem.

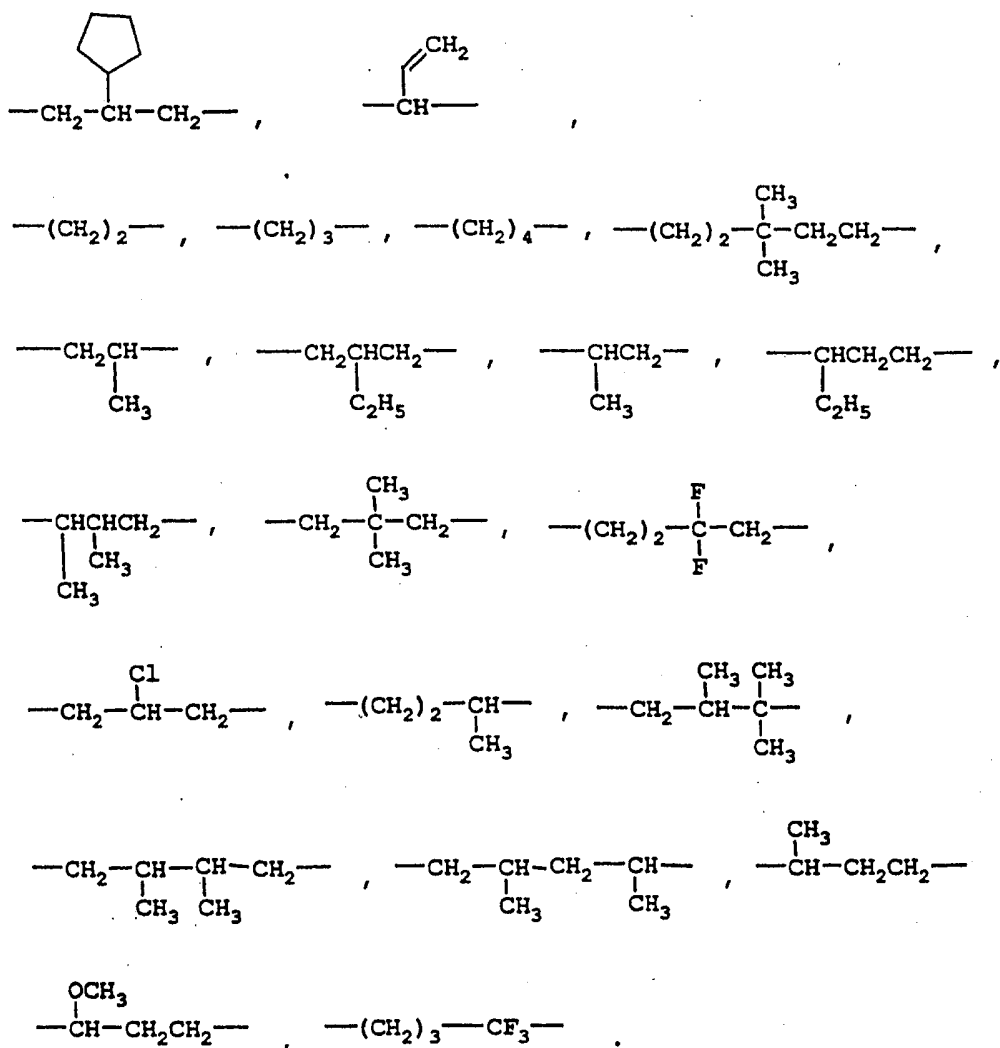
Pokud alkylové skupiny, shora definované, mají jednoduché vazby pro vázání na jiné skupiny na dvou různých atomech uhlíku, označují se jako "alkylenové skupiny" a mohou být popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty shora definovanými pro alkylovou skupinu, jako jsou například skupina alkylová, atom halogenu, hydroxylová skupina, alkoxyskupina a/ nebo cykloalkylová skupina.

Pokud alkenylové skupiny, shora definované, a alkinylové skupiny, shora definované, mají jednoduché vazby pro vázání na jiné skupiny na dvou různých atomech uhlíku, označují se jako

"alkenylenové skupiny" a "alkinylenové skupiny" a mohou být popřípadě substituovány jedním nebo dvěma substituenty shora definovanými pro alkenylovou skupinu a alkinylovou skupinu.

Obecné vzorce $(CH_2)_x$ nebo $(CH_2)_y$ zahrnují alkylenové skupiny shora definované, které mohou mít jeden, dva nebo tři substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkenylovou, atom halogenu, skupinu arylovou, hydroxylovou, alkoxy skupinu a skupinu cykloalkylovou se 3 až 6 atomy uhlíku.

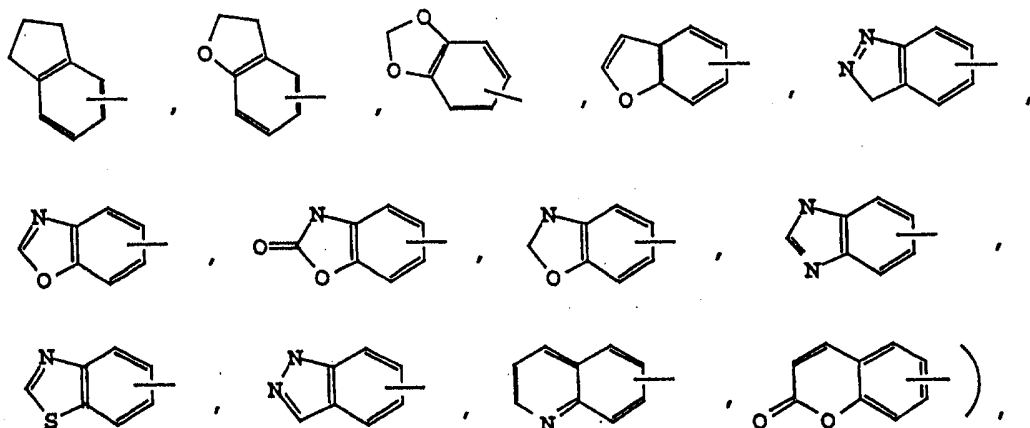
Jakožto příklady skupin obecného vzorce $(CH_2)_x$ nebo $(CH_2)_y$ se uvádějí alkylenové skupiny včetně skupiny $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$,



Výraz "halogen" nebo "halo", samotný nebo jako část jiné skupiny, znamená atom chloru, bromu, fluoru a jodu, jakož také skupinu trifluormethylovou, přičemž především znamená atom chloru nebo fluoru.

Výrazem "kovový iont" se míní ionty alkalických kovů jako sodíku, draslíku a lithia a kovů alkalických zmeín jako hořčíku a vápníku jakož také ionty zinku a hliníku.

Pokud není uvedno jinak znamená výraz "aryl", samotný nebo jako část jiné skupiny, monocyklickou a bicyklickou aromatickou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku v kruhu (jako je fenylová nebo naftylová skupina včetně skupiny 1-naftylové a 2-naftylové), která může popřípadě zahrnovat jeden až tři přídavné kruhy fúzované s karbocyklickým kruhem nebo s heterocyklickým kruhem, přičemž jsou tyto přídavné kruhy ze souboru zahrnujícího skupinu arylovou, cykloalkylovou, heteroarylovou nebo cykloheteroalkylovou, jako jsou například skupina vzorce



a může být popřípadě substituována na dostupných atomech uhlíku jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, skupinu halogenalkylovou, alkylovou, alkoxy skupinu, skupinu halogenfenylovou, benzoyloxyskupinu, halogenalkoxy skupinu, skupinu alkenylovou, trifluormethylovou, trifluormethoxy skupinu, skupinu alkinylovou, cykloalkylalkylovou, cykloheteroalkylovou, cykloheteroalkylalkylovou,

arylovou, heteroarylovou, arylalkylovou, aryloxyskupinu, aryloxyalkylovou, arylakoxyskupinu, arylthioskupinu, arylazoskupinu, skupinu heteroarylalkylovou, heteroarylalkenylovou, heteroarylheteroarylovou, heteroaryloxyskupinu, skupinu hydroxylovou, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, přičemž aminoskupina obsahuje jeden až dva substituenty (kterými jsou skupina alkylová, alkanoylová, arylová nebo jakákoliv jiná shora definovaná skupina) skupinu thiolovou, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, heteroarylthioskupinu, skupinu arylthioalkylovou, alkoxyarylthioskupinu, skupinu alkylkarbonylovou, arylkarbonylovou, alkylaminokarbonylovou, arylaminokarbonylovou, alkoxykarbonylovou, aminokarbonylovou, alkylkarbonyloxyskupinu, arylkarbonyloxyskupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, arylkarbonylaminoskupinu, skupinu arylsulfinylovou, arylsulfinylalkylovou, arylsulfonylaminoskupinu a skupinu arylsulfonaminokarbonylovou a/nebo jakoukoliv skupinu z možných substituentů alkylové skupiny.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "nižší alkoxy", "alkoxy" nebo "aryloxy" nebo "aralkoxy", samotný nebo jako část jiné skupiny, jakoukoliv skupinu z významu skupiny alkylové aralkylové nebo arylové vázanou prostřednictvím atomu kyslíku.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "substituovaná amino", samotný nebo jako část jiné skupiny, aminoskupinu substituovanou jednou nebo dvěma substituenty, stejnými nebo různými, ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou, heteroarylalkylovou, cykloheteroalkylovou, cykloheteroalkylalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkylalkylovou, halogenalkylovou, hydroxyalkylovou, alkoxyalkylovou a thiolkylovou skupinu. Tyto substituenty mohou být dále substituovány karboxylovou kyselinou a/nebo jinými substituenty alkylové skupiny shora definovanými. Kromě toho substituenty aminoskupiny mohou dohromady s atomem dusíku, na

který jsou vázány, vytvářet skupinu 1-pyrrolidinylovou, 1-piperidinylovou, 1-azepinylovou, 4-morfolinylovou, 4-thiomorfolinylovou, 1-piperazinylovou, 4-alkyl-1-piperazinylovou, 4-arylalkyl-1-piperazinylovou, 4-diarylalkyl-1-piperazinylovou, 1-pyrrolidinylovou, 1-piperidinylovou nebo 1-azepinylovou, popřípadě substituované skupinou alkylovou, alkoxyskupinou, alkylthioskupinou, atomem halogenu, skupinou trifluormethylovou nebo hydroxylovou skupinou.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "nižší alkylthio", "alkylthio" nebo "arylthio" nebo "aralkylthio", samotný nebo jako část jiné skupiny, jakoukoliv skupinu z významu skupiny alkylové, aralkylové nebo arylové vázanou prostřednictvím atomu síry.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "nižší alkylamino", "alkylamino" nebo "arylamino" nebo "arylalkylamino", samotný nebo jako část jiné skupiny, jakoukoliv skupinu z významu skupiny alkylové, arylové, arylalkylové vázanou prostřednictvím atomu dusíku.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "acyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, organickou skupinu vázanou na karbonylovou C skupinu. Jakožto příklady acylové skupiny se uvádí

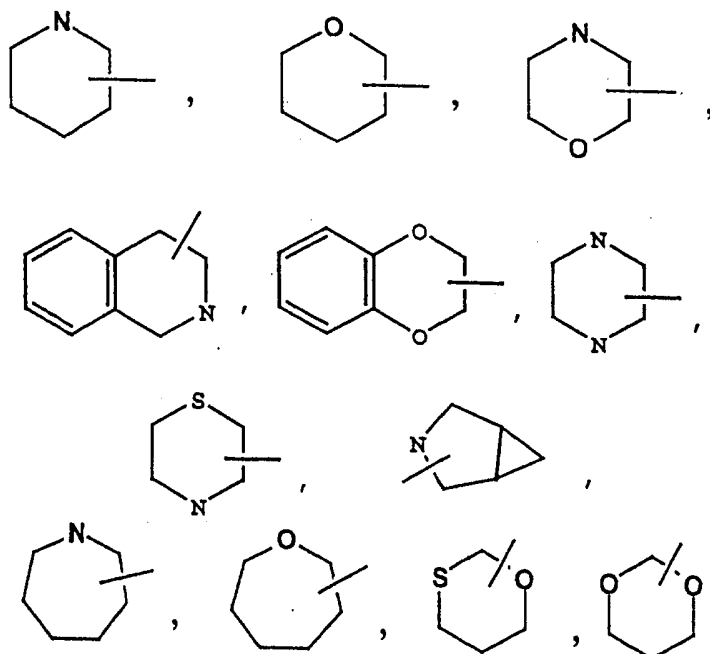
"

□

jakákoliv skupina symbolu R^1 vázaná na karbonylovou skupinu, jako je skupina alkanoylová, alkenoylová, aroylová, aralkano-ylová, heteroaroylová, cykloalkanoylová, cykloheteroalkanoylová a podobné skupiny.

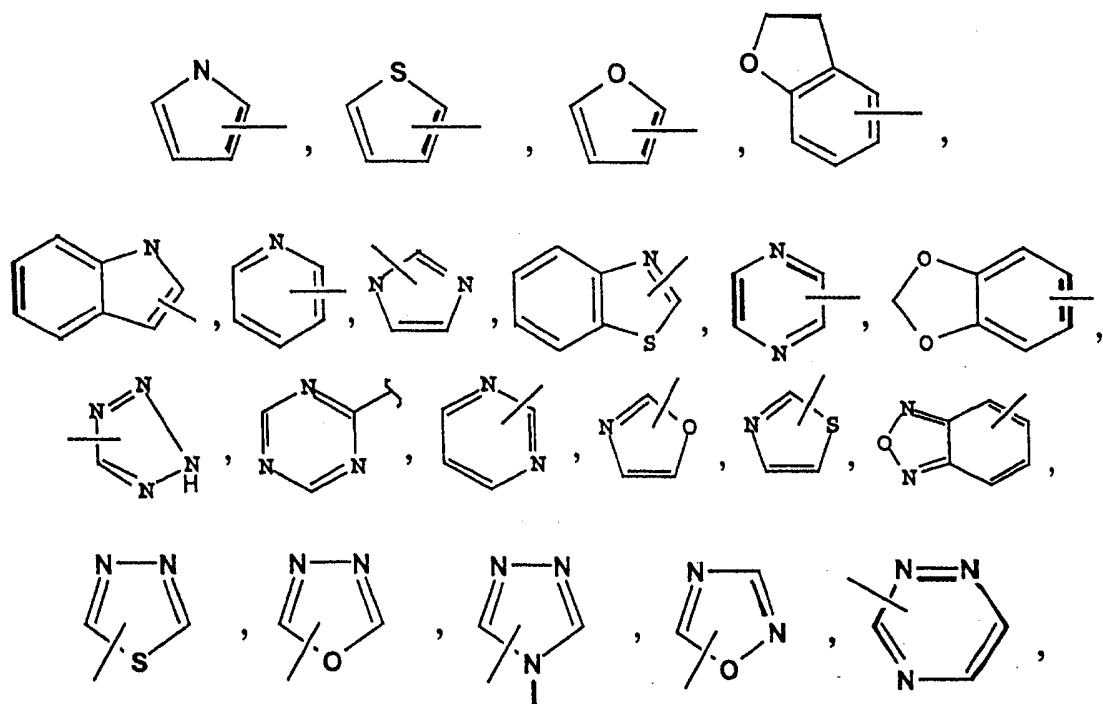
Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "cykloheteroalkyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, zbytek pětičlenného, šestičlenného nebo sedmičlenného nasyceného nebo částečně nenasyčeného kruhu, který obsahuje jeden až dva heteroatomy ze sou-

boru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, vázaný prostřednictvím atomu uhlíku nebo heteroatomu prostřednictvím spojovníku $(CH_2)_r$ (kde znamená r 1, 2 nebo 3), jako jsou například skupiny vzorce



Tyto shora uvedené skupiny mohou mít jeden až čtyři substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, atom halogenu, oxoskupinu a jakoukoliv skupinu uvedenou jako možný substituent alkylové skupiny. Kromě toho může být jakákoliv cykloheteroalkylová skupina fúzována na skupinu cykloalkylovou, arylovou, heteroarylovou nebo cykloheteroalkylovou.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "heteroaryl", samotný nebo jako část jiné skupiny, zbytek pětičlenného nebo šestičlenného aromatického kruhu, který obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, popřípadě fúzovaný na skupinu arylovou, cykloalkylovou, heteroarylovou nebo cykloheteroalkylovou (například benzothiofenylovou, indolylovou) a zahrnuje možné N-oxidy. Heteroarylová skupina může mít jeden až 4 substituenty uvedené například jako substituenty pro skupinu alkylovou. Jakožto příklady heteroarylových skupin se uvádějí skupina

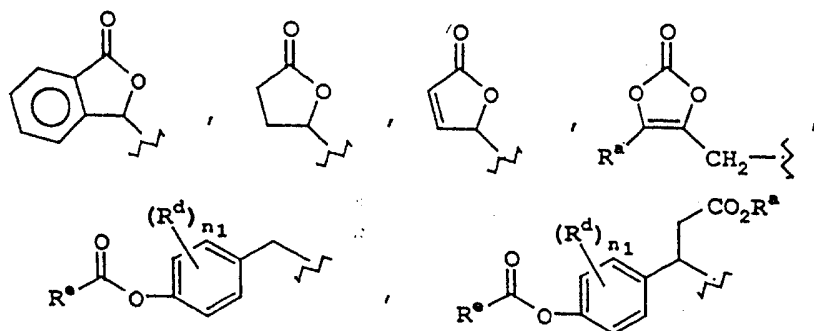


Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "cykloheteroalkylalkyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, cykloheteroalkylové skupiny, shora definované, vázané prostřednictvím atomu uhlíku nebo heteroatomu na $(\text{CH}_2)_r$ řetězec.

Pokud není uvedeno jinak znamená výraz "heteroarylalkyl", "heteroarylalkenyl", samotný nebo jako část jiné skupiny, heteroarylovou skupinu, shora definovanou, vázanou prostřednictvím atomu uhlíku nebo heteroatomu na $(\text{CH}_2)_r$ řetězec, na skupinu alkylenovou nebo alkenylenovou shora definovanou.

Výraz "polyhalogenalkyl", znamená alkylovou skupinu, shora definovanou, která obsahuje 2 až 9, s výhodou 2 až 5 atomů halogenu jakožto substituenty, například atomy chloru nebo fluoru, s výhodou atomy fluoru, jako jsou například skupina CF_3CH_2 , CF_3 nebo $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

Výraz "polyhalogenalkoxy", znamená "alkoxyskupinu" nebo "alkyloxyskupinu" shora definovanou, která obsahuje 2 až 9,



kde může znamenat R^a atom vodíku, skupinu alkylovou (jako metylovou nebo terc-butylovou), arylalkylovou (například benzylovou) nebo arylovou (například fenylovou, R^d atom vodíku, skupinu alkylovou, atom halogenu nebo alkoxy skupinu, R^e skupinu alkylovou, arylovou, arylalkylovou nebo alkoxy skupinu a n_1 nulu, 1 nebo 2.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat následujícími způsoby:

Podle reakčního schéma 1, poskytuje Knoevenagelova kondenzace snadno dostupného β -ketoesteru vzorce 1, kde znamená R nižší alkylovou skupinu, s aldehydem vzorce obecného vzorce 2 za standardních podmínek (například kyselina octová, piperidin, toluen, teplota zpětného toku) odpovídající adukt obecného vzorce 3. Zásadou navozená 1,4-adice ketonu obecného vzorce 4 (například $LiN(TMS)_2$ nebo $NaHDS$ v tetrahydrofuranu nebo $EtONa$ v ethanolu) poskytuje adukt obecného vzorce 5, obvykle jako směs diastereomerů.

Konverse 1,5-diketonu obecného vzorce 5 na pyridylester obecného vzorce 6 se může provádět zpracováním zdrojem amoniaku (například acetát amonný) v přítomnosti oxidačního činidla (jako je octan měďnatý nebo kyslík) ve vhodném rozpouštědle (jako varem pod zpětným chladičem s kyselinou octovou) nebo reakcí sloučeniny obecného vzorce 5 s hydroxylaminhydrochloridem v kyselině octové za tepla. Esterová skupina sloučeniny obecného vzorce 6 se může redukovat standardními způsoby ($LiAlH_4$,

DIBAL, LiBH_4) za získání alkoholu obecného vzorce 7, který se může následně převádět na odpovídající halogenid obecného vzorce 8 (například PBr_3 v CH_2Cl_2 , $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ v CH_3CN nebo POCl_3). Konverze halogenidu obecného vzorce 8 na fosforovou sloučeninu obecného vzorce 9, kde znamená W skupinu fenylovou nebo alkylovou, se provádí zpracováním sloučeniny obecného vzorce 8 W_2POEt v toluenu. Konverze halogenidu obecného vzorce 8 na sloučeninu obecného vzorce 9, kde W znamená OR (R znamená nižší alkylovou skupinu) se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce 8 se systémem $\text{HOP(OR)}_2/\text{báze}/\text{THF}$ nebo Arbuzovovou reakcí s P(OR)_3 . Wittingova reakce sloučeniny obecného vzorce 9 a aldehydu obecného vzorce 10 (aldehyd obecného vzorce 10 je popsán v americkém patentovém spise číslo US 5686433) se může provádět za standardních podmínek se zásadou ($n\text{-BuLi}$, LiN(TMS)_2 , LDA) ve vhodném rozpouštědle (tetrahydrofuranu, diethylether, toluen, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyridinon) za získání aduktu obecného vzorce 11. Zpracování aduktu obecného vzorce 11 v kyselém prostředí (například trifluorocetová kyselina, chlorovodíková kyselina) ovlivňuje konverzi sloučeniny obecného vzorce 11 na lakton obecného vzorce Ia. Zmýdelnění sloučeniny obecného vzorce Ia na sloučeninu obecného vzorce Ib (kde znamená R^3 alkalický kov nebo kov alkalické zeminy) se může provádět zpracováním sloučeniny obecného vzorce Ia vodnou zásadou nebo následně okyselit za získání sloučeniny obecného vzorce Ib, kde znamená R^3 je atom vodíku. Přídatně může být sloučenina obecného vzorce Ia zpracována alkoholem obecného vzorce R^3OH za zásaditých podmínek za vytvoření odpovídajících esterů obecného vzorce Ib.

Jak vyplývá z reakčního schéma 2, získají se nasycené deriváty sloučeniny obecného vzorce I (kde znamená $\text{---CH}_2\text{-CH}_2\text{---}$) katalytickou (Pd/C , Pt/C , Pd(OH)_2) hydrogenací sloučeniny obecného vzorce 11, Ia nebo Ib za získání sloučeniny obecného vzorce 12, Ic nebo Id. Sloučenina obecného vzorce 12 může být převedena na sloučeninu obecného vzorce Ic a Id dříve popsaný-

mi způsoby pro konverzi sloučeniny 11 na sloučeninu obecného vzorce Ia a Ib.

Schéma 1

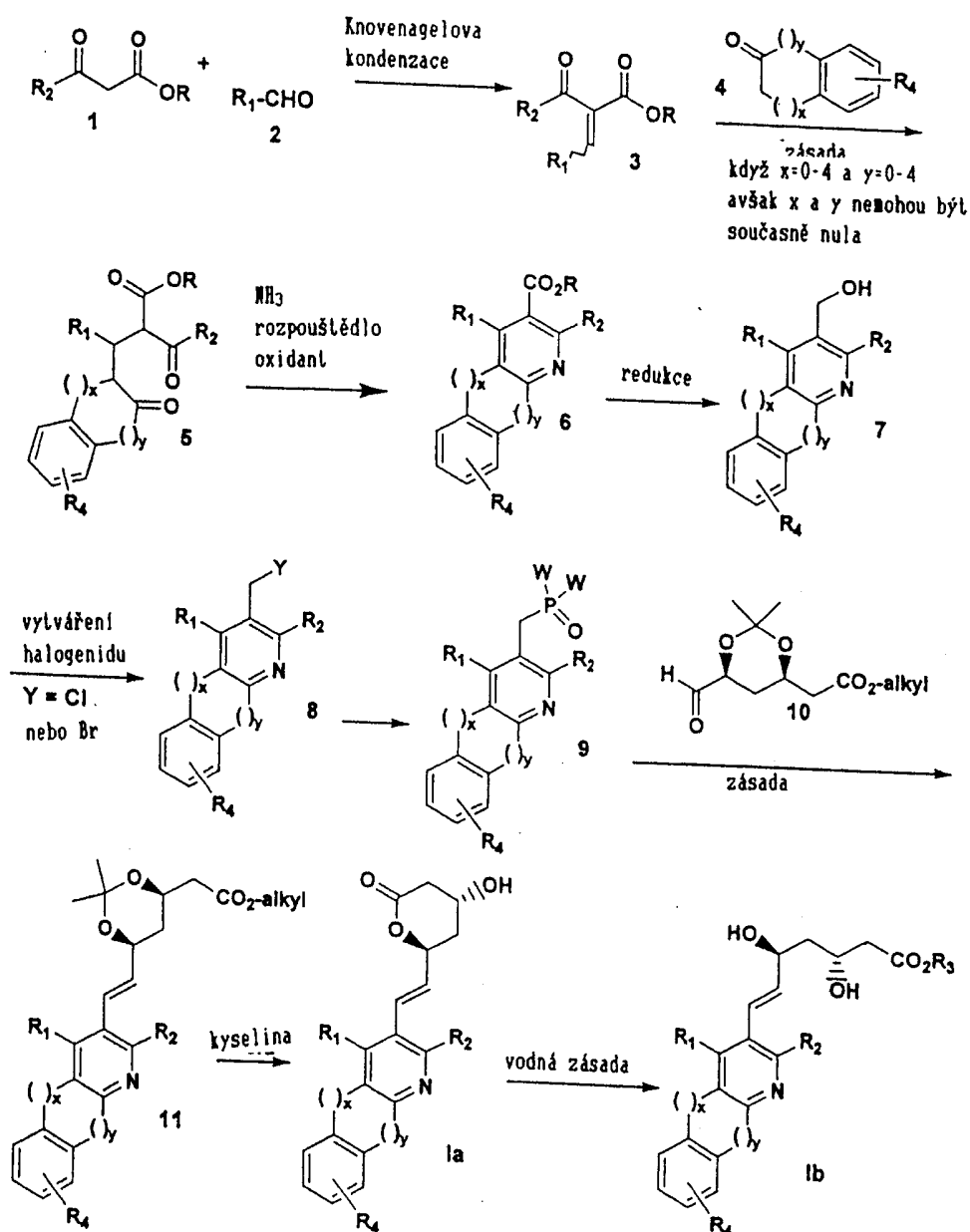
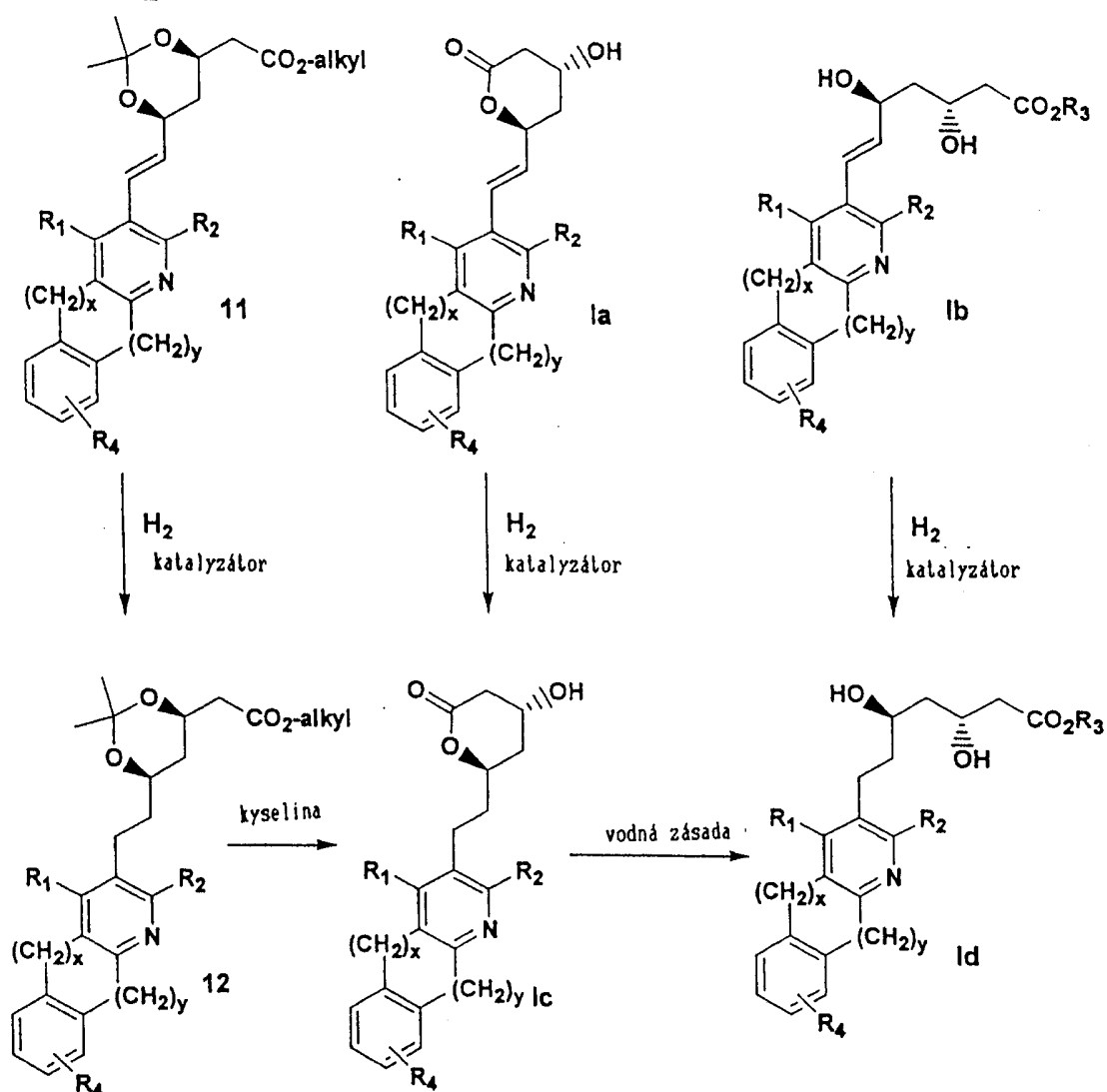


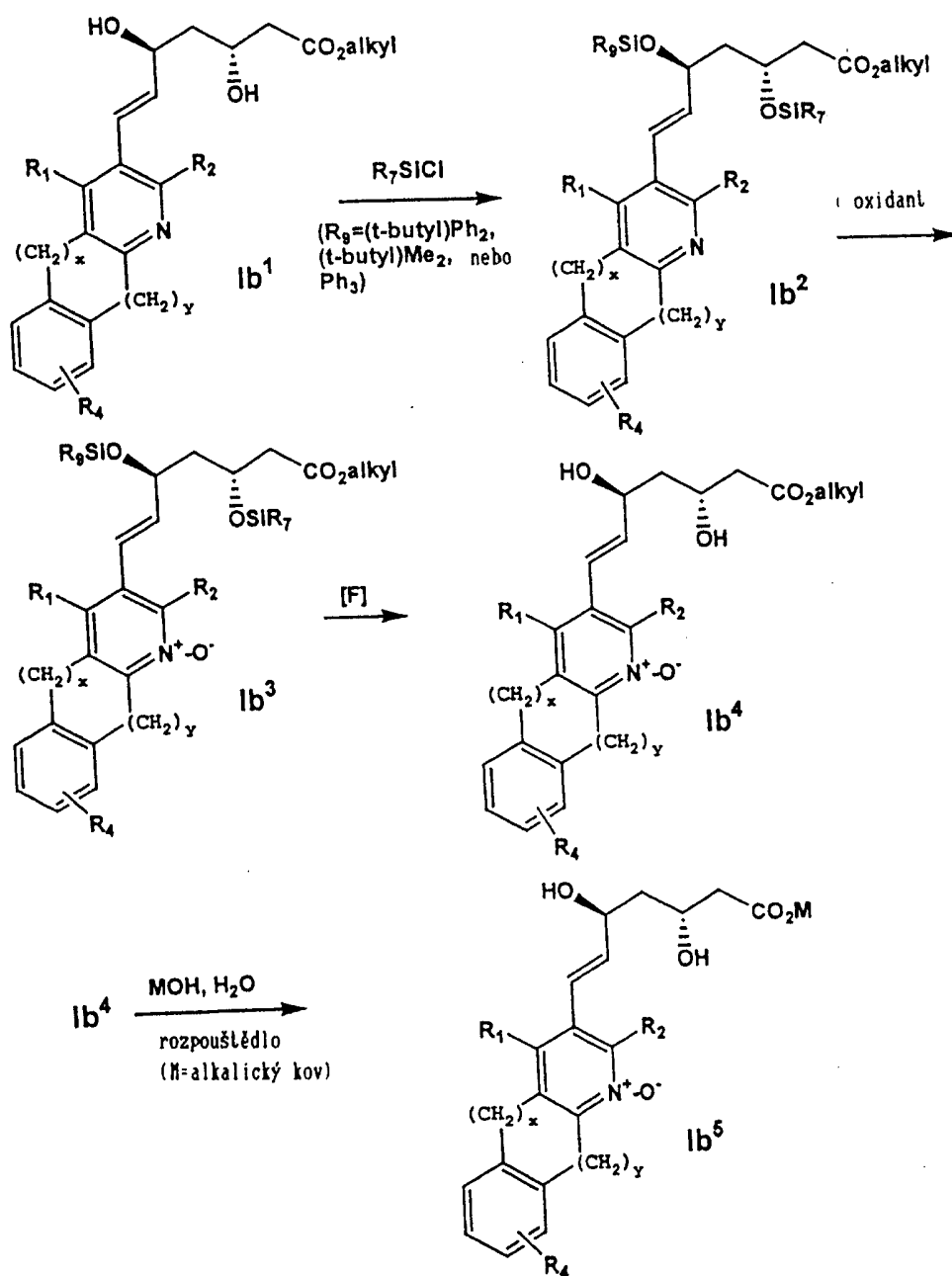
Schéma 2



Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená ---CH=CH--- a n číslo 1, je objasněn ve schéma 3. Bis-silylace sloučeniny obecného vzorce **Ib**¹ silylchloridem (například $\text{ClSi}(\text{t-butyl})\text{Ph}_2$, $\text{ClSi}(\text{t-butyl})\text{Me}_2$, ClSiPh_3) v přítomnosti vhodné zásady (například triethylamin, imidazol, pyridin) a rozpouštědla (například dichlormethan, tetrahydrofuranu) poskytuje sloučeninu obecného vzorce **Ib**². Zpracováním sloučeniny obecného vzorce **Ib**² oxidanty, jako je *m*-CPBA nebo $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo kyselina octová, se získá N-oxid obecného vzorce **Ib**³. Desilylací sloučeniny obecného vzorce **Ib**³ (TBAF/HOAc/THF nebo HF/ CH_3CN) se zís-

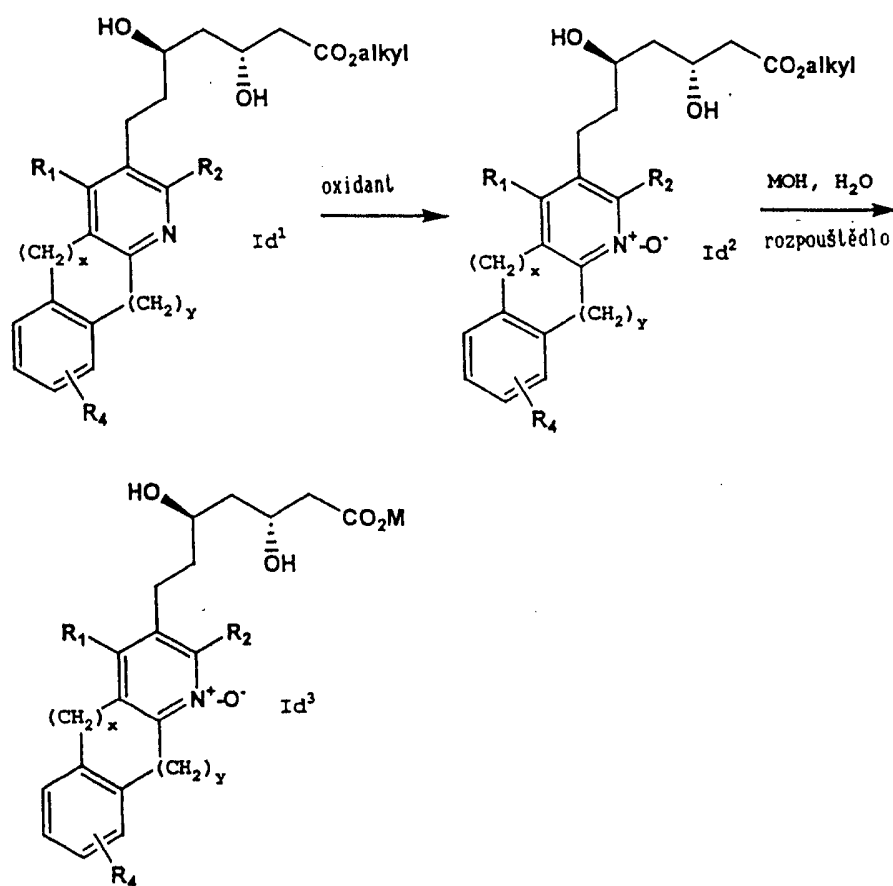
ká sloučenina obecného vzorce Ib⁴, která se může zmýdelnit za získání sloučeniny obecného vzorce Ib⁵ za použití vodných roztoků hydroxidu kovu ve vhodném rozpouštědle (například methanol, dioxan).

Schéma 3



Sloučenina obecného vzorce Id¹ může být oxidována a zmýdelněna, jak shora popsáno, k získání sloučenin obecného vzorce I, kde --- znamená skupinu CH_2CH_2 a n číslo 1 (například sloučeniny obecného vzorce Id² a Id³) jak je znázorněno ve schéma 4.

Schéma 4



Podle schéma 5 se argininová sůl sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu může připravovat zpracováním soli s alkalickým kovem (s výhodou sodné soli) sloučeniny obecného vzorce Ib kyselinou (kyselinou trifluoroctovou, kyselinou chlorovodíkovou) za vytvoření soli sloučeniny obecného vzorce Ib⁶, která se zpracovává argininem v přítomnosti vhodného rozpouštědla

například ethylalkoholu a vody, ethylacetátu nebo acetonitrilu za získání argininové soli obecného vzorce Ib⁷.

Schéma 5

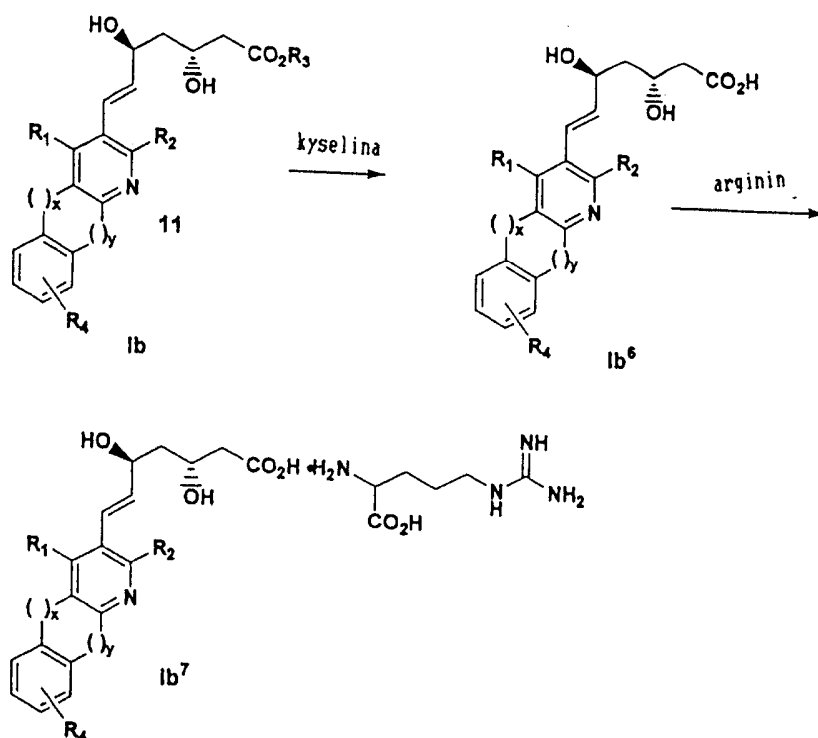


Schéma 6 ukazuje výhodný způsob přípravy inhibitoru reduktázy HMG CoA obecného vzorce I podle vynálezu pomocí olefinační reakce, kterou popsal Julia-Kocienski, za použití 4-pyridylkarboxylaldehydu obecného vzorce 18 a chirálního sulfonu obecného vzorce 16. Žádaný transmeziproduct obecného vzorce 19 se izoluje s velkým výtěžkem a s optickou čistotou a převede se na konečný produkt podle vynálezu. Jak patrně, chirální sulfon obecného vzorce 16, který je klíčovým mezistupněm ve stupni reakce, kterou popsal Julia-Kocienski, se připraví ve třech operacích z obchodně dostupného Kaneka alkoholu obecného vzorce 12 přes triflát obecného vzorce 13 a sulfidový mezistupeň obecného vzorce 15.

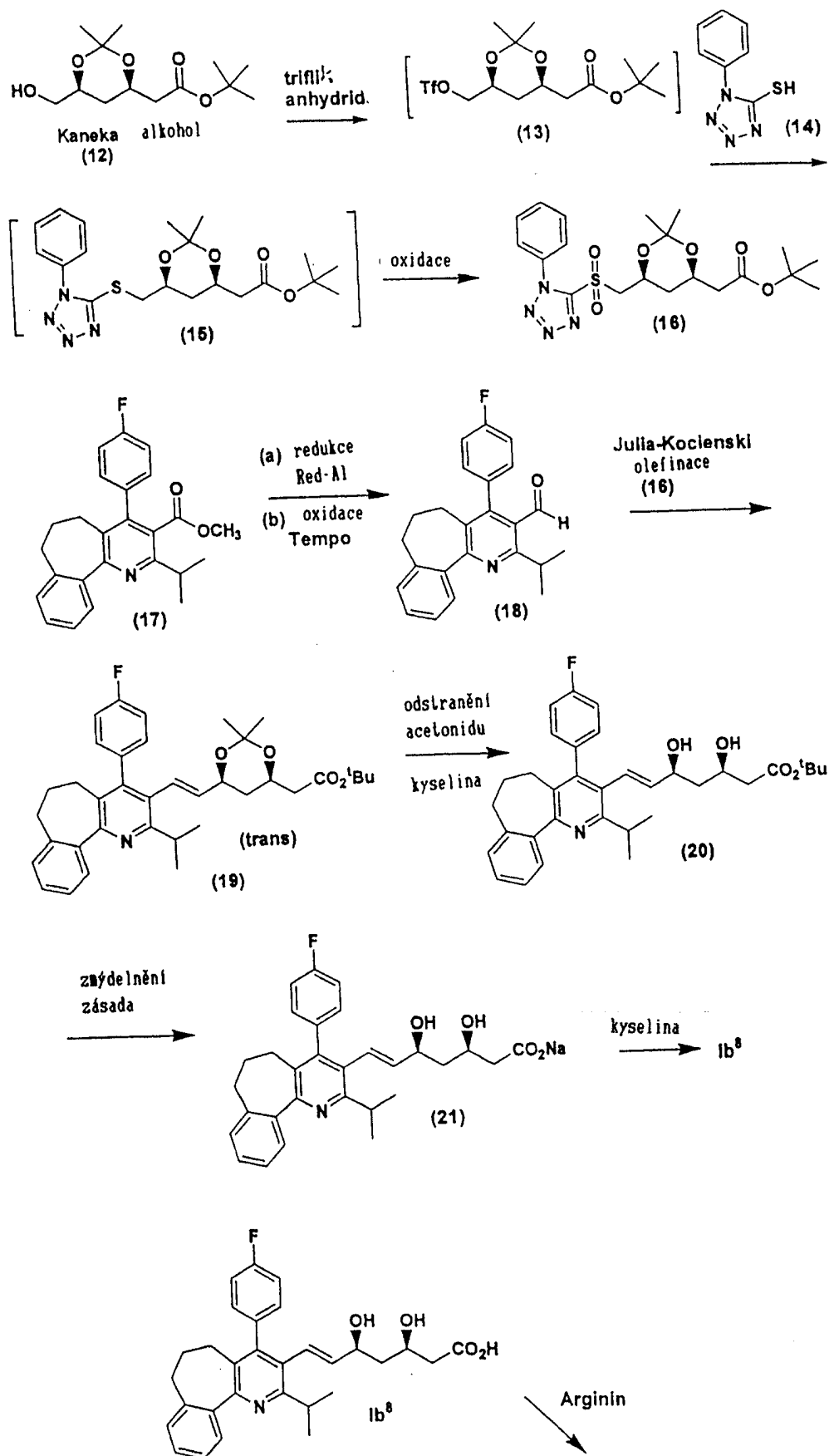
Podle schéma 6 se zpracováním obchodně dostupného chirál-

ního alkoholu obecného vzorce 12 reakcí s triflikanhydridem a s triethylaminem v dichlormethanu při nízké teplotě (například v rozmezí od 0 do -30°C) získá triflát obecného vzorce 13. Mohou se použít také jiné pyridinové nebo aminové zásady. Triflát obecného vzorce 13 (bez izolování) se používá v dalším stupni bez jakéhokoliv čištění. Dichlormethanový roztok triflátu obecného vzorce 13 se zpracovává 1-fenyl-1H-tetrazol-5-thiolem obecného vzorce 14 za získání chirálního sulfidu obecného vzorce 15, který se oxiduje peroxidem vodíku v přítomnosti katalytického množství amoniumheptamolybdattetrahydrátu za získání krystalického sulfonu obecného vzorce 16. Mohou se používat také jiné oxidanty, jako je například m-chlor-p-benzoová kyselina (mCPBA).

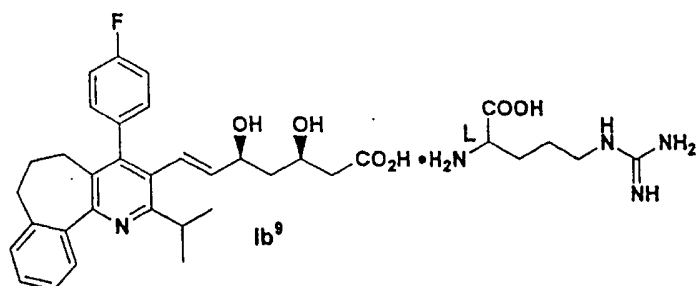
Přidáním lithium-bis(trimethylsilyl)amidu nebo natrium-bis(trimethylsilyl)amidu do směsi sulfonu obecného vzorce 16 a pyridinkarboxyaldehydu obecného vzorce 18 v tetrahydrofuranu při nízké teplotě (v rozmezí od -78 do -35°C) se získá trans olefin obecného vzorce 19 za vysoké diastereoselektivity (vyšší než 99 %).

Pyridinaldehyd obecného vzorce 18 se získá jakožto krystalická pevná látka z odpovídajícího esteru obecného vzorce 17. Redukce esteru obecného vzorce 17 natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem a následná oxidace činidlem Tempo (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) poskytuje aldehyd obecného vzorce 18 ve vysokém výtěžku. Konečná sloučenina obecného vzorce 1b⁹ podle vynálezu se připraví způsobem v jedné nádobě ze sloučeniny obecného vzorce 19 bez izolace meziproductů. Odstranění acetonidu za kyselých podmínek poskytuje diol obecného vzorce 20 podle vynálezu, který dalším zpracováním hydroxidem sodným poskytuje sodnou sůl kyseliny obecného vzorce 21 podle vynálezu. Následující zpracování sloučeniny obecného vzorce 21 kyselinou a následné přidání argininu poskytuje krystalickou argininovou sůl obecného vzorce 1b podle vynálezu.

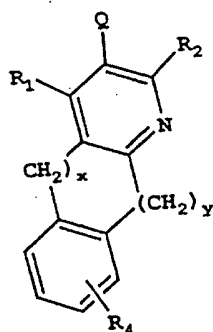
Schéma 6



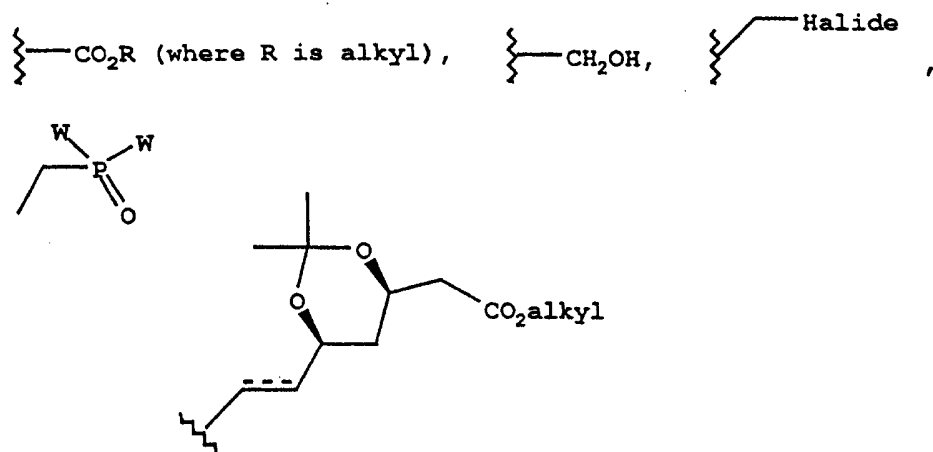
29.11.02



Vynález zahrnuje také meziprodukty obecného vzorce 6, 7, 8, 9, 11 a 12, které jsou novými sloučeninami. Tyto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci II

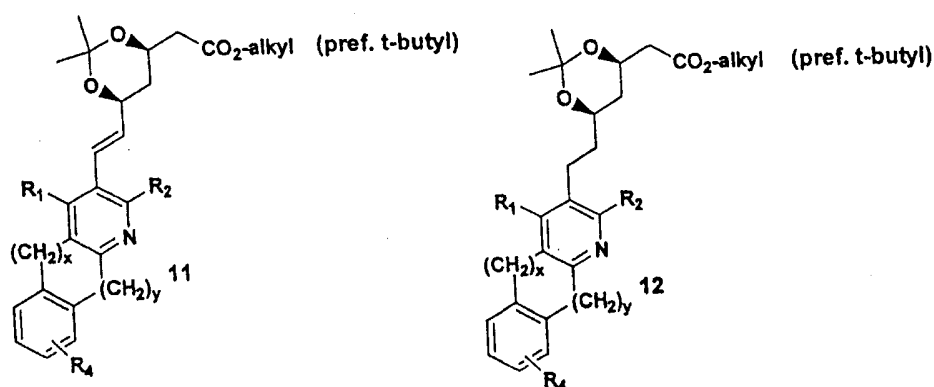
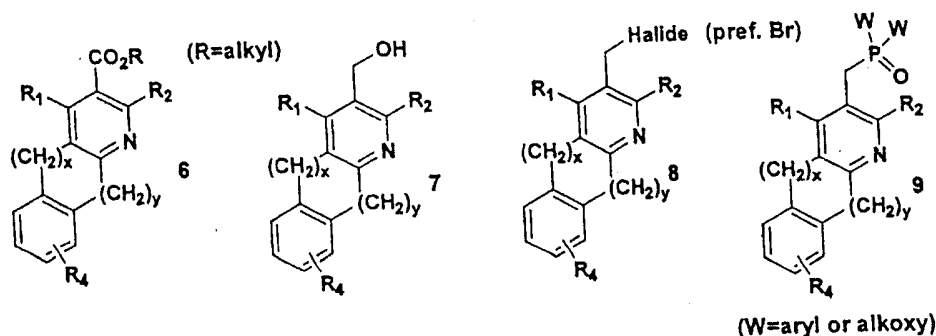


kde znamená x , y , R^1 , R^2 a R^4 mají shora uvedený význam a Q znamená skupinu



kde znamená R skupinu alkylovou a W skupinu arylovou například fenylovou, alkylovou nebo alkoxy skupinu.

Meziprodukty podle vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce



kde znamená R skupinu alkylovou, W skupinu arylovou nebo alkoxy skupinu, halidem je s výhodou atom bromu a alkylem v posledních dvou vzorcích je s výhodou terc-butylová skupina.

Sloučeniny, obsahující dihydroxykyselinové HMG-CoA vazací vedlejší řetězce, se mohou připravovat v homochirální formě, která je výhodná nebo se mohou připravovat jako racemické směsi (3S*, 5R*) a mohou se posléze štěpit za získání 3S, 5R izomeru.

Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory rekuktázy, kterou je 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A (HMG-CoA) a jsou proto vhodné pro inhibici biosyntézy cholesterolu a/nebo ke snižování triglyceridů podobným způsobem jako například atorvastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, cerivastatin, visastatin, (nebo rosuvastatin), (Astra Zeneca ZD4522), fluvastatin, itavastatin (nebo pitavastatin).

Vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Farmaceutické prostředky se mohou formulovat za použití o sobě známých pevných nebo kapalných nosičů nebo ředidel a farmaceutických přísad typu vhodného pro žádaný způsob podávání. Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat orálně například ve formě tablet, kapslí, granulí nebo prášků nebo se mohou podávat parenterálně ve formě injektovatelných prostředků. Takové dávkovací formy obsahují 0,1 až 1500 mg účinné látky na dávkovací jednotku pro použití při ošetřování. Podávaná dávka závisí na podávané sloučenině, na symptomech onemocnění a na věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat podobným způsobem jako známé sloučeniny používané pro inhibici biosyntézy cholesterolu, jako jsou například pravastatin, lovastatin, simvastatin, visastatin (nebo rosuvastatin), atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin a itavastatin (nebo pitavastatin), savcům, zvláště například lidem, psům a kočkám. Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat v množství v rozmezí přibližně 0,1 až 500 mg v jedné dávce nebo ve formě jednotlivých dávek jednou až čtyřikrát za den, s výhodou v množství výhodně 0,2 až 100 mg za den nebo ve formě s vytrvalým uvolňováním.

Inhibitory HMG CoA reduktazy obecného vzorce I se mohou používat v kombinaci se všemi terapeutickými činidly, která jsou vhodná pro kombinování s inhibitory HMG CoA reduktazy.

Tak se mohou sloučeniny obecného vzorce I používat v kombinaci s jedním nebo s několika hypolipidemickými činidly nebo s činidly snižujícími lipid nebo s lipidickými činidly nebo s činidly upravujícími lipid, a/nebo s jedním nebo s několika jinými typy terapeutických činidel, jako jsou například činidla antidiabetická, proti obezitě, proti hypertenzi, inhibitory

agregace krevních destiček, činidla proti Alzheimerova nemoci, proti demenci, proti osteoporóze, a/nebo terapeutická činidla nahrazující hormony, a/nebo jiná terapeutická činidla a/nebo jiná kardiovaskulární činidla (včetně činidel proti angině, proti arytmií, proti atheroskleróze, protizánětlivých, protideštičkových, proti selhání srdce), protirakovinová, činidla protiinfekční, činidla nahrazující hormony, růstové hormonální sekretagogy, selektivní androgenové receptorové modulátory, a/nebo jiná terapeutická činidla, která se mohou podávat orálně ve stejné dávkovací formě nebo jako oddělená dávkovací forma nebo injekčně.

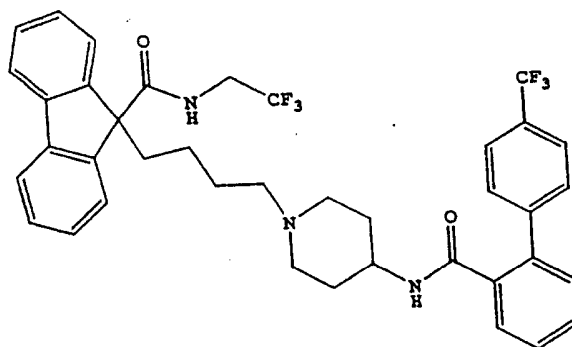
Hypolipidemické činidlo nebo činidlo snižujícími lipid nebo jiné lipidové činidlo nebo činidlo upravující lipid, které se mohou popřípadě používat spolu se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu, může zahrnovat jeden, dva, tři nebo několik MTP inhibitorů, inhibitory HMG CoA reduktázy, inhibitory skvalensyntetázy, PPAR α agonisty, PPAR duálové α /gama agonisty, PPAR δ agonisty, deriváty fibrové kyseliny, inhibitory ACAT, inhibitory lipoxxygenázy, inhibitory absorpce cholesterolu, inhibitory kotransporteru systému ileal Na^+ /žlučová kyselina, nadregulátory LDL receptorové aktivity, inhibitory cholesterylesterového transferového proteinu, sekvestranty kyseliny žlučové a/nebo kyseliny nikotinové a jejich deriváty.

Inhibitory MTP, používané podle vynálezu zahrnují inhibitory MTP popsané v amerických patentových spisech číslo US 5 595872, US 5 739135, US 5 712279, US 5 760246, US 5 827875, US 5 885983, v americké přihlášce vynálezu číslo 09/175,180, podané 20. září, 1998, na kterou byl udělen patent číslo US 5 962440. Výhodné jsou všechny MTP, které jsou ve shora uvedených patentových spisech uvedeny jakožto výhodné inhibitory.

Nejvýhodnějšími MTP inhibitory použitelnými podle vynálezu jsou výhodné MTP inhibitory popsané v amerických patentových

spisech číslo US 5 739135, US 5 712279, US 5 760246.

Nejvýhodnějším MTP inhibitorem je 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluorethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyllbutyl]-N-(2,2,2-trifluorethyl)-9H-fluoren-9-karboxamid vzorce



Hypolipidemickým činidlem může být inhibitor HMG CoA reduktázy, který obsahuje například, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, mevastatin a příbuzné sloučeniny (americký patentový spis číslo US 3 983140), lovastatin (mevinolin) a příbuzné sloučeniny (americký patentový spis číslo US 4 231938), pravastatin a příbuzné sloučeniny (americký patentový spis číslo US 4 346227, simvastatin a příbuzné sloučeniny (americký patentový spis číslo US 4 448784 a US 4 450171). Jakožto další inhibitory HMG CoA reduktázy, kterých se může použít se uvádějí například, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, fluvastatin (americký patentový spis číslo US 5 354772), cerivastatin (americký patentový spis číslo US 5 006530 a US 5 177080), atorvastatin (americký patentový spis číslo US 4 681893, US 5 273995, US 5 385929 a US 5 686104, pitavastatin (Nissan/Sankyo nisvastatin (NK-104) nebo itavastatin) (americký patentový spis číslo US 5 011930, Shionogi-Astra/Zeneca) rosuvastatin (visastatin (ZD-4522)) (americký patentový spis číslo US 5 260440 a příbuzné sloučeniny statinu (americký patentový spis číslo 5 753675), pyrazolové deriváty mevalonolaktonových derivátů (americký patentový spis číslo US 4 613610, indenové analogy mevalonolaktonových derivátů (zveřejněná PCT přihláška

vynálezu číslo WO 86/03488, 6-[2-(substituované pyrrol-1-yl)-akyl]pyran-2-onyl a jejich deriváty (americký patentový spis číslo US 4 647576, Searlův SC-45355 (3-substituovaný derivát kyseliny pentadiové) dichloracetát, imidazolové deriváty mevalonolaktonu (zveřejněná PCT přihláška vynálezu číslo WO 86/07054, deriváty kyseliny 3-karboxy-2-hydroxypropanfosfonové (francouzský patentový spis číslo FR 2 596393), 2,3-disubstituovaný pyrrol, deriváty furanu a thiofenu (zveřejněná evropská přihláška vynálezu číslo EP 0221025), naftylové analogy mevalonolaktonu (americký patentový spis číslo US 4 686237), oktahydrónaftaleny (americký patentový spis číslo US 4 499289, ketoanalogy mevinolinu (Lovastatin) (zveřejněná evropská přihláška vynálezu číslo EP 0 142146 A2) a chinolinové a pyridinové deriváty (americký patentový spis číslo US 5 506219 a US 5 691322.

Kromě toho jsou v britském patentovém spise GB 2205837 uvedeny sloučeniny fosfinové kyseliny vhodné k inhibici HMG CoA reduktázy.

Jakožto inhibitory skvalensynthetázy, vhodné podle vynálezu se uvádějí příkladně, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení α -fosfonosulfonáty (americký patentový spis číslo US 5 712396; a Biller a kol. (J. Med. Chem. 31, číslo 10, str. 1869 až 1871, 1988), včetně isoprenoid(fosfinylmethyl)fosfonátů i ostatních známých inhibitorů skvalensynthetázy (například americký patentový spis číslo US 4 871 721 a US 4 924024; a Biller S.A., Neuenschwander K., Ponpipom M.M. a Poulter C.D., Current Pharmaceutical Design 2 str. 1-40, (1996).

Kromě toho jsou vhodné podle vynálezu ostatní inhibitory skvalensynthetázy zahrnující terpenoidpyrofosfáty, které popsal P. Ortizem de Montellano a kol. (J. Med. Chem. 20, str. 243 až 249 1977), analog A farnesyldifosfátu a preskvalenpyrofosfát (PSQ-PP) analogy, které popsal Corey a Volante, (J. A-

mer. Chem. Soc. 98, str. 1291 až 1293, 1976), fosfinylfosfonáty, které popsal McClard R.W a kol. (J. A. C. S. 109, str. 5544, 1987) a cyklopropany, které popsal Capsonem T.L. (PhD disertace červen 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, abstrakt, tabulka a obsahy, str. 16, 17, 40 až 43, 48 až 51, Summary).

Jakožto další hypolipidemická činidla, vhodná pro použití podle vynálezu se uvádějí příkladně, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, deriváty kyseliny fibrové, jako fenofibrát, gemfibrozil, clofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, clinofibrát, probucol a příbuzné sloučeniny (americký patentový spis číslo US 3 674836), přednost se dává probucolu a gemfibrozilu, sekvestranty kyseliny žlučové, jako je cholestyramin, colestipol a DEAE-Sephadex (Secholex^R, Policexid^R) a cholestagel (Sankyo/Geltex) a lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-substituovaný derivát ethanolaminu), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (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 (niacin) acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylová kyselina, aspirin, poly(diallylmet-hylamin), deriváty uvedené v americkém patentovém spise číslo US 4 759 923, kvaternární amin poly(diallyldimethylammonium-chlorid) a ioneny (americký patentový spis číslo US 4 027009 a ostatní činidla snižující hladinu cholesterolu v séru.

Dalším hypolipidemickým činidlem může být ACAT inhibitor (který má také anti-aterosklerosové působení) (Drugs of the Future 24, str. 9 až 15, 1999, Avasimibe); ("The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters" Nicolosi a kol., Atherosclerosis (Shannon, Irel), 137(1), str. 77 až 85, 1998; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective sup-

pression of hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein" (Farmakologický profil FCE 27677, nového inhibitoru ACAT s mocným hypolipidemickým účinkem zprostředkovaným selektivním potlačením hepatické sekrece lipoproteinu obsahujícího ApoB 100), Ghiselli, Giancarlo, Cardiovac. Drug Rev. 16(1), str. 16 až 30, 1998; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyldifenyylimidazol ACAT inhibitor" (RP 73163: Biologicky dostupný alkylsulfinyldifenyylimidazol ACAT inhibitor") Smith C. a kol. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), str. 47 až 50, 1996, "ACAT-inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals" (Inhibitory ACAT: fyziologický mechanismy pro hypolipidemické a antiaterosklerotické účinky v experimentálních zvířatech"), Krause a kol. (vydavatel): Ruffolo Robert R. Jr, Hollinger, Manfred A., Inflammation "Mediators Pathways, str. 173 až 198, 1995; Publisher: CRC, Boca Raton, Fla; "ACAT inhibitors: potencial anti-atherosclerotic agents" (ACAT inhibitory: možná antiaterosklerotická činidla), Sliskovic a kol., Curr. Med. Chem. 1(3), str. 204 až 225, 1994; "Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferase (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" (Inhibitory acyl-CoA: cholesterol O-acyltransferázy (ACAT) jako hypocholesterolemická činidla. 6. První ve vodě rozpustný ACAT inhibitor s lipid-regulačním působením. Inhibitory acyl-CoA: cholesterolacyltransferázy (ACAT). 7. Vývoj řady substituovaných N-fenyl-N'-[(1-fenylcyklopentyl)methyl]močovín s podpořenou hypocholesterolemickou účinností), Stout a kol., Chemtracts: Org. Chem. 8(6), str. 359 až 362, 1995); nebo TS-962 (Taisho Pharmaceuticals Co. Ltd); jakož také F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 a YIC-C8-434.

Hypolipidemické činidlo může být nadregulátorem LDL re-

ceptorové aktivity jako je MD-700 (Taisho Pharmaceuticals Co. Ltd) a LY295427 (Eli Lilly).

Hypolipidemickým činidlem může být inhibitor absorpce chlesterolu s výhodou SCH48461 (ezetinibe) (Shering-Plough), popsaný v literatuře (Atherosclerosis 115, str. 45 až 63, 1995; J. Med. Chem. 41, str. 973, 1998).

Jiným lipidovým činidlem nebo činidlem upravujícím lipid může být cholesteryl transferový proteinový inhibitor (CETP), například CO-529,414 (Pfizer) jakož také činidla popsaná ve světovém patentovém spise číslo WO 00/38722 a v evropském patentovém spise číslo EP 818448 (Bayer) a v evropském patentovém spise číslo EP 992496 a SC-744 (Pharmacia) a SC-795, jakož také CETi-1 a JTT-705.

Hypolipidemickým činidlem může být kotransporterový inhibitor ileal Na^+ /kyselina žlučová (Drugs of the Future 24, str. 425 až 430, 1999).

ATP inhibitor citrátové lyázy, který se může používat spolu se sloučeninami podle vynálezu, může být inhibitor popsaný v americkém patentovém spise číslo US 5 447954.

Jakožto jiná lipidová činidla se uvádějí také fytoestrogenová sloučenina (například světový patentový spis číslo WO 00/30665) včetně izolovaného sojového proteinu, sojového proteinového koncentrátu nebo sojové moučky, jakož také isoflavon, jako genistein, daidzain, glycitein nebo ekvol, nebo fytosteroly, fytostanol nebo tokotrienol (světový patentový spis číslo WO 2000/015201;

inhibitor absorpce β -laktamcholesterolu (evropský patentový spis číslo EP 675714;

HDL nadregulátor jako LXR agonist, PPAR α -agonist a/nebo FXR agonist;

inhibitor α -lukosidázy, inhibitor aldosreduktázy a/nebo promotor LDL katabolismu (evropský patentový spis číslo EP 1022272; inhibitor výměny sodík-proton (německý patentový spis číslo DE 19622222;

induktor LDL-receptoru nebo steroidního glykosidu (americký patentový spis číslo US 5 698527 a britský patentový spis číslo GB 2304106);

antioxidant jako β -karoten, kyselina askorbová, α -tokoferol nebo retinol (světový patentový spis číslo WO 94/15592) jakož také vitamin C a antihomocysteinové činidlo, jako je kyselina fólová, folát, vitamin B6, vitamin B12 a vitamin E;

isoniazid (světový patentový spis číslo WO 97/35576);

inhibitor absorpce cholesterolu, inhibitor HMG-CoA syntázy nebo inhibitor lanosteroldemethylázy (světový patentový spis číslo WO 97/48701);

PPAR δ agonist pro ošetřování dyslipidemie;

nebo sterol regulační element vázající protein-I (SREBP-1) (světový patentový spis číslo WO 2000/050574), například sphingolipid jako ceramid nebo neutrální sphingomyelenáza (N-SMase) nebo její fragment.

Výhodnými hypolipidemickými činidly jsou pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitavastatin a rosuvastatin jakož také niacin a/nebo cholesterolagel.

Shora uvedené americké patentové spisy se uvádějí pro informaci. Používaná množství a dávky jsou uvedeny v publikaci Physician's Desk Reference (PDR) a/nebo ve zmiňovaných patentových spisech, nebo jsou o sobě známé.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se používají ve hmotnostním nožství k hypolipidemickému činidlu (popřípadě obsaženému) v rozmezí přibližně 500:1 až přibližně 1:500, s výhodou v rozmezí přibližně 100:1 až přibližně 1:100.

Podávaná dávka musí být pečlivě upravena podle věku, hmotnosti a stavu pacienta, jakož také podle cesty podání, dávkovací formy a režimu, aby se dosáhlo žádaného účinku.

Dávky a formulace hypolipidemického činidla nebo jiného lipidového činidla nebo činidla upravující lipid jsou popsány v různých patentových spisech a v přihláškách vynálezu, které jsou shora zmíněny.

Dávky a formulace jiných hypolipidemických činidel nebo jiných lipidových činidel nebo činidel upravujících lipid, popřípadě používaných, jsou uvedeny v posledním vydání publikace Physician's Desk Reference.

Při orálním podávání se dosahuje uspokojivých výsledků za použití inhibitorů MTP v množství v rozmezí přibližně 0,01 mg až přibližně 500 mg a s výhodou v rozmezí přibližně 0,1 mg až přibližně 100 mg podávaných jednou až čtyřikrát za den.

Výhodné orální dávkovací formy, jako jsou tablety nebo kapsle, obsahují MTP inhibitor v množství v rozmezí přibližně 1 mg až přibližně 500 mg, s výhodou v rozmezí přibližně 2 až přibližně 400 mg a především v rozmezí přibližně 5 až 250 mg podávaných jednou až čtyřikrát za den.

Při orálním podávání se dosahuje uspokojivých výsledků za použití inhibitoru HMG CoA reduktázy například pravastatinu, lovastatinu, simvastatinu, atorvastatinu, fluvastatinu a cerivastatinu v dávkách uvedených v publikaci Physician's Desk Reference (PDR), například v množství v rozmezí přibližně 1 až 200 mg a s výhodou v rozmezí přibližně 4 až 200 mg.

Inhibitor skvalen syntetázy se může používat v dávkách v rozmezí přibližně 10 mg až přibližně 2000 mg a s výhodou v rozmezí přibližně 25 mg až přibližně 200 mg.

Výhodná dávkovací forma, jako jsou tablety nebo kapsle, obsahuje inhibitor HMG CoA reduktázy v množství v rozmezí přibližně 0,1 mg až přibližně 100 mg, s výhodou v rozmezí přibližně 0,5 mg až přibližně 80 mg a nejvýhodněji v množství v rozmezí přibližně 1 mg až přibližně 40 mg.

Výhodná orální dávkovací forma, jako jsou tablety nebo kapsle, obsahuje inhibitor skvalen syntetázy v množství v rozmezí přibližně 10 mg až přibližně 500 mg, s výhodou v rozmezí přibližně 25 mg až přibližně 200 mg.

Antiaterosklerotické činidlo zahrnuje inhibitor lipoxygenázy včetně inhibitor 15-lipoxxygenázy (15-LO) jako deriváty benzimidazolu (světový patentový spis číslo WO 97/12615), inhibitory 15-LO (světový patentový spis číslo WO 97/12613), isothiazolony (světový patentový spis číslo WO 96/38144) a inhibitory 15-LO, které popsal Sendobry a kol. ("Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology 120, str. 1199 až 1206, 1997) a Cornicelli a kol. (15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design 5, str. 11 až 20, 1999).

Sloučeniny obecného vzorce I a hypolipidemická činidla se mohou podávat společně v téže orální dávkovací formě nebo v oddělených orálních dávkovacích formách podávaných současně.

Prostředky shora popsané se mohou podávat v jedné dávkovací formě nebo v rozdělených dávkách jednou nebo čtyřikrát za den. Může být vhodné začínat s nízkou kombinovanou dávkou a dávky postupně zvyšovat.

Antidiabetická činidla, která se mohou popřípadě používat spolu s inhibitorem HMG-CoA reduktázy obecného vzorce I, mo-

hou zahrnovat jedno, dvě, tři nebo několik antidiabetických činidel nebo antihyperglykemických činidle včetně inzulinových sekretagogů nebo inzulinových sensitizerů, které mohou zahrnovat biguanidy, sulfonylmočoviny, inhibitory glukosidázy, inhibitory aldosoreduktázy, agonisty PPAR γ , jako jsou thiazolidindiony, agonisty PPAR α (jako deriváty fibrové kyseliny), antagonisty nebo agonisty PPAR δ , inhibitory α P2, duálové agonisty PPAR α/γ , inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (DP4), inhibitory SGLT2, inhibitory glykogenfosforylázy a/nebo meglitinidy, jakož také inzulin, a/nebo glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) a/nebo PTP-1B inhibitor (inhibitor proteintyrosinfosfatázy 1B).

Antidiabetickým činidlem může být orální antihyperglykemické činidlo, s výhodou biguanid, například metformin nebo fenformin nebo jejich soli, s výhodou metforminhydrochlorid.

Pokud je antidiabetickým činidlem biguanid, může se používat sloučeniny obecného vzorce I ve hmotnostním poměru ke biguanidu v rozmezí přibližně 0,001:1 až přibližně 10:1 a s výhodou v rozmezí přibližně 0,01:1 až přibližně 5:1.

Antidiabetickým činidlem může být také s výhodou sulfonylmočovina, jako je glyburid (známý také jako glibenclamid), glimepirid (americký patentový spis číslo US 4 379785), glipizid, gliclazid nebo chlorpropamid, jiné známé sulfonylmočoviny nebo jiná antihyperglykemická činidla, která působí na ATP závislý kanálek β -buněk, přičemž výhodné jsou glyburid a glipizid, které se mohou podávat společně v téže orální dávkovací formě nebo v oddělených orálních dávkovacích formách podávaných současně.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat ve hmotnostním poměru ke sulfonylmočovině v rozmezí přibližně 0,01:1 až přibližně 100:1 a s výhodou v rozmezí přibližně 0,02:1 až

přibližně 5:1.

Orálním antidiabetickým činidlem může být také inhibitor glukozidázy, jako je akarbóza (americký patentový spis číslo US 4 904769) nebo miglitol (americký patentový spis číslo US 4 639436), které se mohou podávat společně v téže orální dávkovací formě nebo v oddělených orálních dávkovacích formách podávaných současně.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat ve hmotnostním poměru k inhibitoru glukosidázy v rozmezí přibližně 0,01:1 až přibližně 100:1 a s výhodou v rozmezí přibližně 0,05:1 až přibližně 10:1.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat v kombinaci s agonistem PPAR gama, jako jsou orální antidiabetické činidlo thiazolidinedion nebo jiné inzulinové sensitizátory (které mají citlivost na inzulin u pacientů NIDDM), jako je troglitazon (Rezulin^R, Warner-Lambert, americký patentový spis číslo US 4 572912), rosiglitazon (SKB), pioglitazon (Takeda), Mitsubishi MCC-555 (americký patentový spis číslo US 5 594016), GL-262570 (Glaxo-Welcome), englitazon (CP-68722, Pfizer) nebo darglitazon (CP-86325, Pfizer), isaglitazon (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), nebo YM-440 (Yamanouchi), přičemž výhodné jsou rosiglitazon a pioglitazon.

Sloučenin obecného vzorce I se používá v hmotnostním poměru k thiazolidindionu přibližně 0,01 : 1 až přibližně 100:1, s výhodou přibližně 0,05:1 až přibližně 10:1.

Sulfonylmočovina a agonisty PPAR gama v množství menším než přibližně 150 mg orálního antidiabetického činidla mohou být začleněny do téže tablety se sloučeninami obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat v kombinaci s antihyperglycemickým činidlem, jako je inzulin, nebo s glukagonu podobným peptidem-1 (GLP-1) nebo s mimetikem, jako je GLP-1(1-36) amid, GLP-1(7-36) amid, GLP-1(7-37) (americký patentový spis číslo US 5 614492 Habener), stejně jako AC2993 (Amylen) a LY-315902 (Lilly), který se může podávat injekcí, intranasálně, inhalací nebo transdermálními nebo bukalními prostředky.

Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat metformin, sulfonylmočovinu, jako je glyburid, glymepirid, plipyrin, glipizid, chlorpropamid a gliclazid, inhibitory aglukosidázy acerbosa nebo miglitol nebo inzulin (podávané injekčně, pulmonárně, bukalně nebo orálně) v množstvích a v dávkách podle Physician's Desk Reference (PDR).

Případně použitý metformin nebo jeho soli se podávají ve množství přibližně 500 až přibližně 2000 mg/den, podávaném najednou nebo jako dělené dávky jednou až čtyřikrát denně.

Případně použitá PPAR anti-diabetická činidla se podávají v množství přibližně 0,01 až přibližně 2000 mg/den podávaném najednou nebo jako dělené dávky jednou až čtyřikrát denně.

Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat inzulin a další shora jmenovaná anti-diabetická činidla ve množstvích a za dávkování podle Physician's Desk Reference (PDR).

Případně použité peptidy GLP-1 nebo mimetika se mohou podávat v orálních, bukalních prostředcích, nasálně nebo parenterálně (americký patentový spis číslo US 5 346701 (TheraTech), US 5 614492 a 5 US 631224).

Anti-diabetické činidlo nebo jiné lipidové činidlo může také být PPAR modulátorem jako je PPAR α /gamma dvojí agonist,

jako je AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Welcome), KRP297 (Kyorin Merck) i činidla, která popsal Murakami a kol. ("A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) a PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats" Diabetes 47, str. 1841 až 1847, 1998; a americká přihláška vynálezu číslo 09/664598, podaná 18. září 2000 (zástupcovo číslo podání LA29) s uvedeným dávkováním, přičemž se dává přednost sloučeninám uvedeným jako výhodné.

Anti-diabetickým činidlem může být inhibitor SGLT2 (americká přihláška vynálezu číslo 09/679 027 podaná 4. října 2000 (zástupcovo číslo podání LA49). Přednost se dává sloučeninám označeným jako výhodné ve shora uvedené přihlášce.

Anti-diabetickým činidlem může být inhibitor aP2 (americká přihláška vynálezu číslo 09/391 053 podaná 7. září 1999 a 09/519 079 podané 6. března 2000 (zástupcovo číslo podání LA27) s uvedeným dávkováním. Přednost se dává sloučeninám označeným jako výhodné ve shora uvedených přihláškách vynálezu.

Anti-diabetickým činidlem může být inhibitor DP4 (americká přihláška vynálezu číslo 09/788 173, podaná 16. února 2001 (zástupcovo číslo podání LA50), světový patentový spis číslo WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG)), NVP-DPP728A (1-[[[(2-[(5-kyanopyridin-2-yl)amino)ethylaminolacetyl]-2-kyano-(S)-pyrrolidin) (Novartis) (výhodný) (Hughese a kol., Biochemistry 38(36), str. 11597 až 11603, 1999), TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina (Yamada a kol., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 str.1537 až 1540, 1998), 2-kyanopyrrolididy a 4-kyanopyrrolididy (Ashworth a kol., Bioorg. & Med. Chem. Lett. sv. 6, č. 22, str. 1163 až 1166 a 2745 až 2748, 1996) s dávkováním podle shora uvedených odkazů.

Meglitinidem, kterého lze použít případně v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, může být repaglinid nebo Starlix^R (Novartis), nateglinid (Novartis) nebo KAD1229 (PF/Kissei), přičemž se přednost dává repaglinidu.

Antidiabetickým činidlem může být melanocortin receptorový agonist jako je spiropiperidin podle světového patentového spisu číslo WO 99/64002.

Inhibitoru HMG CoA reduktázy obecného vzorce I se používá ve hmotnostním poměru k meglitinidu, k PPAR modulátoru, jako je PPAR gama agonist, PPAR α agonist, PPAR δ agonist nebo antagonist, PPAR α /gamma dvojí agonist, ke α P2 inhibitoru, k DP4 inhibitoru nebo k SGLT2 inhibitoru nebo k jiným antidiabetickým činidlům v rozmezí přibližně 0,01:1 až přibližně 100:1, s výhodou přibližně 0,05:1 až přibližně 10:1.

Dalším typem terapeutického činidla, kterého lze případně použít s inhibitorem reduktázy HMG CoA obecného vzorce I, může být jedno, dvě nebo několik antiobesitních činidel včetně β 3 adrenergického agonistu, inhibitoru lipázy, serotoninového (a dopaminového) inhibitoru reabsorpce, inhibitoru α P2, thyroidní receptorové β drogy, inhibitoru PTP-1B, anorektického činidla, modulátoru PPAR zahrnujícího PPAR gama antagonist, PPAR α agonist, PPAR δ antagonist, CCKA agonist, inhibitoru leptinu, jako je leptinový receptorový aktivátor, antagonist neuropeptidu Y, agonist melanocortin-4-receptoru (MC4R), nadregulátor nebo činidlo navozující oxidaci mastných kyselin (jako je Famoxin^R Genset).

Beta 3 adrenergický agonist, kterého lze případně použít v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, může být AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) nebo CP331648 (Pfizer) nebo jiné známé β 3 agonisty (americký patentový spis číslo US 5 541204, US 5 770615, US 5 491134, US

5 776983 a US 5 488064, přičemž se dává přednost AJ9677, L750355 a CP331648.

Jako neuropeptidové Y antagonisty, kterých lze případně použít v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, se uvádějí antagonisty popsané ve světovém patentovém spise číslo WO 01/13917 (BMS) nebo v americkém patentovém spise číslo US 6 218 408 (Synaptic) a ve světovém patentovém spise číslo WO 01/14376 (Banyu).

Inhibitoru lipázy, kterého lze případně použít v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, je orlistat nebo ATL-962 (Alizyme), přičemž výhodným je orlistat.

Inhibitoru reabsorpce serotoninu (a dopaminu), kterého se může případně použít v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, může být sibutramin, topiramát (Johnson & Johnson) nebo axokin (regeneron). Přednost se dává sibutraminu a topiramátu.

Beta sloučenina thyroïdového receptoru, které může být případně použito v kombinaci se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, je thyroïd receptorový ligand (světový patentový spis WO 97/21993, U.Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio), britský patentový spis číslo GB 98/284425 (KaroBio) a americká přihláška vynálezu číslo 60/183 223, podaná 17. února 2000), přičemž výhodné jsou sloučeniny společnosti KaroBio a podle uvedené americké přihlášky vynálezu.

Anorektickými sloučeninami, kterých lze případně použít spolu se sloučeninou obecného vzorce I podle vynálezu, jsou dexamfetamin, phentermin, phenylpropanolamin nebo mazindol. Přednost se dává dexamfetaminu.

Jakožto agonisty CCK, kterých se může použít, se uvádějí

GI-181 771 (Glaxo-SmithKline) a SR146 131 (Sanofi).

Jakožto inhibitory PTP-1B, kterými mohou být činidla proti obezitě a/nebo antidiabetická činidla, se uvádějí činidla podle světového patentového spisu číslo WO 99/585521, WO 99/58518, WO 99/58522 a WO 99/61435.

Činidlem proti obezitě, kterého se může také použít, je P57 (Pfizer) nebo CP-644 673 (licence společnosti Phytopharm).

Různých shora popsaných činidel proti obezitě může být použito ve stejné dávkovací jednotce se sloučeninou obecného vzorce I nebo v různých dávkovacích jednotkách, v dávkovacích režimech známých v oboru nebo podle PDR.

Jako činidla proti vysokému krevnímu tlaku, kterých je možno použít v kombinaci s inhibitory HMG CoA reduktázy podle vynálezu, se uvádějí inhibitory ACE, receptorové antagonisty angiotensin II, NEP inhibitory, jako je candoxatril, inhibitory NEP/ACE, stejně jako blokátory vápníkového kanálku (jako je verapamil a amlodipinbesylát), antagonisty T-kanálkového vápníku (jako je mibefradil) β -adrenergické blokátory, diuretika, α -adrenergické blokátory, (jako je doxazosinmesylát a terazosin HCl), receptorové antagonisty s dvojím účinkem (DARA), drogy na poruchy srdeční, jako je digoxin a ostatní typy anti-hypertensivních činidel.

Jako inhibitor enzymu konvertující angiotensin, kterého se může používat, se uvádějí inhibitory obsahující merkapto (-S-) podíl, jako jsou substituované deriváty prolinu, jako je kterýkoli z uvedených derivátů v americkém patentovém spise číslo US 4 046889 (Ondetti a kol.), přičemž je výhodný captopril (1-[(2S)-3-merkapto-2-methylpropionyl]-L-prolin), a merkaptoacylové deriváty substituovaných prolinů, jako je kterýkoli jmenovaný v americkém patentovém spise číslo US 4 316906,

přičemž se dává přednost zofenoprilu.

Jako příklady inhibitorů merkapto obsahujících ACE, kterých se může používat, se uvádějí rentiapril (fentiapril, Santen) (Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10, str. 131, 1983), stejně jako pivopril a YS980.

Dalšími příklady angiotensin konvertujících enzymových inhibitorů, kterých se může používat, se uvádí kterýkoli z vyjmenovaných ve shora uvedeném americkém patentovém spise číslo US 4 374 829, přičemž je výhodný N-(1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)-L-alanyl-L-prolinem, enalapril, kterákoli z fosfátem substituovaných aminokyselin nebo iminokyselin nebo solí (americký patentový spis číslo US 4 452790), přičemž je výhodný (S)-1-[6-amino-2-[(hydroxy-(4-fenylbutyl)fosfinyl]oxy]-1-oxo-hexyl]-L-prolin nebo ceronapril, fosfinylalkanoylproliny (shora uvedený americký patentový spis číslo US 4 168267), přičemž je výhodný shora uvedený fosfinopril, kterýkoli z fosfinylalkanoylem substituovaných prolinů (americký patentový spis číslo US 4 337201) a z fosfonamidátů (americký patentový spis číslo 4 432971).

Jakožto další příklady inhibitorů ACE, kterých se může použít, se uvádí BRL 36,378 (Beecham) (evropská zveřejněná přihláška vynálezu číslo 80822 a 60668), MC-838 (Chugai) (C.A. 102: 72588v; a Jap. J. Pharmacol 40, str.374, 1986), CGS 14824 (hydrochlorid 3-[(1-ethoxykarbonyl-3-fenyl-(1S)-propylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-(3S)benzazepin-1- octové kyseliny) (Ciba-Gaigy) (britský patentový spis číslo GB 2103614) a CGS 16,617 (3-(S)-[[1-(1S)-5-amino-1-karboxypentylamino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-ethanová kyselina) (americký patentový spis číslo 4 473575), cetapril (alacepril, Dai-nippon) (Eur. Therap. Res. 39, str. 671, 1986; 40, str. 543, 1986), ramipril (Hoechst) (evropský patentový spis číslo 79-022 a Curr. Ther. Res. 40, str. 74, 1986), Ru 44570 (Hoechst)

(Arzneimittelforschung 34, str. 1254, 1985), cilazapril (Hoffman-Laroche) (J. Cardiovasc. Pharmacol. 9, str. 39, 1987), R 31-2201 (Hoffman-Laroche) (FEBS Lett. 165, str. 201, 1984), lisinopril (Merck), indalapril (delapril) (americký patentový spis číslo US 4 385051, indolapril (Schering) (J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, str. 643 až 655, 1983), spirapril (Schering) (Acta Pharmacol. Toxicol. 59 (5), str. 173, 1986), perindopril (Servier) (Eur. J. Clin. Pharmacol. 31, str. 519, 1987), chinapril (Warner-Lambert) (americký patentový spis číslo US 4 344949) a CI925 (Warner-Lambert) (hydrochlorid [3S-[2(R×)-R(×)]13R(×)]-2-[2-[[1-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isochinolinkarboxylové kyseliny (Pharmacologist 26, str. 243 až 266, 1984), WY-44221 (Wyeth, J. Med. Chem. 26, str. 394, 1983).

Výhodnými inhibitory ACE jsou captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, chinapril, benazepril, fentiapril, ramipril a moexipril.

Použít je možno také inhibitorů NEP/ACE pro jejich inhibiční působení neutrální endopeptinázy (NEP) a inhibiční působení enzymu konvertujícího angiotensin (ACE). Příklady vhodných inhibitorů BEP/ACE (americký patentový spis číslo US 5 362727, US 5 366973, US 5 225401, US 4 722810, US 5 223516, US 4 749688, US 5 552397, US 5 504080, US 5 612359 US 5 525723, evropská zveřejněná přihláška vynálezu číslo EP 0599 444, EP 0481522, EP 0599444, EP 0595610, EP 0534363A2, EP 534 396, EP 534 492 a EP 0629627A2).

Přednost se dává inhibitorům NEP/ACE a jejich dávkování podle uvedených patentových spisů a přihlášek vynálezu; nejvhodnější jsou omapatrilat, gemopatrilat ([S[(R×,R×)]hexahydro-6-[(2-merkaptó-1-oxo-3-fenylpropyl)amino]-2,2-dimethyl-7-oxo-1H-azepin-1-kyselina octová) a CGS 30440.

Jakožto antagonist angiotensin II receptoru (nazývaný také angiotensin antagonist II nebo AII antagonist) vhodný k použití podle vynálezu, se příkladně uvádí, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, tasosartan nebo eprosartan, přičemž výhodné jsou irbesartan, losartan nebo valsartan.

Výhodné orální dávkovací formy, jako tablety nebo kapsle, obsahují ACE inhibitor nebo AII antagonist v množství přibližně 0,1 až přibližně 500 mg, s výhodou přibližně 5 až přibližně 200 mg a výhodněji přibližně 10 až přibližně 150 mg.

Pro parenterální podání se ACE inhibitor angiotenzin II antagonist nebo NEP/ACE inhibitor používá v množství přibližně 0,005 mg/kg až přibližně 10 mg/kg, s výhodou přibližně 0,01 až přibližně 1 mg/kg.

Pokud je droga podávána intravenosně, formuluje se s obvyklými nosiči, jako je destilovaná voda, solanka, Ringerův roztok nebo jiný běžný nosič.

Zdůrazňuje se, že výhodné dávkování ACE inhibitoru a AII antagonistu je uvedeno v posledním vydání PDR.

Antagonisty receptoru s dvojitým účinkem (DARA), vhodné pro použití, jsou uvedeny v americké přihlášce vynálezu číslo 09/513 779 podané 25. února 2000 a 09/604 322 podané 26. června 2000.

Jakožto další příklady vhodných antihypertenzivních činidel se uvádějí omapatrilat (Vanlev^R), gemopatrilat, amlodipinbesylat (Norvasc^R), prazosin HCl (Minipress^R), verapamil, nifedipin, diltiazem, felodipin, nisoldipin, isradipin, nicardipin, beta blokátory, jako je nadolol, atenolol (Tenormin^R), sotalol, terazosin, doxazosin, carvedilol a propranolol a clo-

nidinhydrochlorid (Catapres^R).

Jako diuretika, kterých se může použít v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu, se uvádějí hydrochlorthiazid, torasemid, furosemid, spironolacton a indapamid.

Činidly proti srážení destiček, kterých je možno použít v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu, jsou aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatid, anagrelid a ifetroban, přičemž clopidogrelu a aspirinu se dává přednost.

Činidel proti vysokému krevnímu tlaku, diuretik a činidel proti srážlivosti krevních destiček se může používat ve množstvích uvedených v americkém patentovém spise číslo 5 100889.

Jakožto činidla proti Alzheimerově nemoci a proti demenci, vhodná pro použití s inhibitory HMG CoA reduktázy podle vynálezu, se uvádějí tacrine HCl (Cognex^R) a donepezil (Ari-cept^R), inhibitory gama-sekretázy, β -sekretázy a/nebo antihypertenzivní činidla. Použité dávkování je uvedeno v PDR.

Činidla proti osteoporóze, vhodná pro použití s inhibitory HMG CoA reduktázy podle vynálezu, jsou parathyroid hormon nebo bisfosfonáty jako je MK-217 (alendronát) (Fosamax^R) stejně jako agonisty Ca receptoru a agonisty receptoru progestinu. Použité dávkování je uvedeno v PDR.

Případná terapeutická činidla k náhradě hormonů se aplikují v dávkách uvedených v posledním vydání PDR. Příklady takových činidel jsou selektivní modulátory receptoru estrogenu (SERM), jako je raloxifen, tamoxifen nebo lasoxifen.

Sloučeniny HMG CoA reduktázy podle vynálezu může být také

použito v kombinaci s následujícími účinnými látkami:

inhibitor tyrosinkinázy (světový patentový spis číslo WO 2000/053605);

vhodný selektivní modulátor receptoru androgenu, jako je LGD-2226 (Ligand);

výhodná antiarhythmická činidla jakožto β -blokátory včetně sotololu a amioderomu, blokátory vápníkového kanálku včetně verapamilu, nifedipinu, amlodipinbesylátu a diltiazemu, kterých je možno použít v kombinaci s debrilátory jako je kardio stimulátor;

koenzym Q sub. 10 (americký patentový spis číslo US 5 316765, US 4 933165, US 4 929437);

činidlo, které nadreguluje syntézu kyseliny dusičné v endoteliálních buňkách typu III (světový patentový spis číslo WO 2000/003746);

chondroprotektivní sloučenina jako polysulfátovaný glykosaminoglykan (PSGAG), glukosamin, chondroitinsulfát (CS), kyselina hyaluronová (HA), pentosanpolysulfát (PPS), doxycyklin nebo minocyklin, jako v EP 970694;

inhibitor cyklooxygenázy (COX)-2 jako je celecoxib (Celebrex^R) (Searle) nebo rofecoxib (Vioxx^R) (Merck) nebo antagonist receptoru glykoproteinu IIa/IIIb (světový patentový spis číslo WO 99/45913) a tirofiban nebo abciximab;

inhibitor reabsorpce 5-HT (světový patentový spis číslo WO 99/44609;

antianginální činidla, jako vasodilatátory, například isosorbiddinitrát nebo nitroglycerin;

sekretagogy růstového hormonu (americká přihláška vynálezu číslo 09/662448, podaná 14. září 2000, a číslo 60/203335, podaná 11. května 2000, a MK-677 (Merck), CP-424391 Pfizer a Ly 444 711 (Eli Lilly);

anti-aterosklerosová činidla jako ACAT inhibitory a shora uvedené inhibitory lipoxygenázy a inhibitory fosfolipázy A-2, jako S-3013 a SB-435 495 (což jsou také protizánětlivá činidla);

antiinfekční činidla jako jsou chinolony, například ciprofloxacin, ofloxacin a Tequin^R (Bristol- Meyers Squibb), makrolidy jako erythromycin a clarithromycin (Biaxin^R (Abbott)) a azithromycin (Zithromax (Pfizer)) nebo imunosupresant (například při transplantacích), jako je například cyklosporin, mykofenolátmofetil a azathioprin.

Výrazem "antineoplastické činidlo" se vždy míní sloučeniny, které zabraňují množení rakovinových buněk. Obecně brání antineoplastická činidla množení rakovinových buněk tím, že (1) interferují se schopností buněk replikovat DNA, nebo (2) vyvolávají apoptózu rakovinových buněk.

Příkladem antineoplastických činidel, vhodných k použití v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu, se příkladně, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, uvádějí činidla stabilizující mikrovlásečnice, jako jsou taxany, například paclitaxel (známý též jako Taxol^R) docetaxel (známý též jako Taxotere^R), 7-O-methylthiomethylpaclitaxel (americký patentový spis číslo 5 646176), 3'-terc-butyl-3'-n-terc-butyloxykarbonyl-4-deacetyl-3'-defenyl-3'-N-debenzoyl-4-O-methoxykarbonyl-paclitaxel (americká přihláška vynálezu číslo USSN 60/179965, podané 3. února 2000, zvláště příklad 17) C-4 methylkarbonatpaclitaxel (světový patentový spis číslo WO 94/14787), epothilon, jako epothilon A, epothilon B, epothilon C, epothilon D, desoxyepothilon A, desoxyepothilon B, [1S-[1R×,3R×(E),7R×,10S×,11R×,12R×,16S×]]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17-oxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (světový patentový spis číslo WO 99/02514), [1S-[1R×,3R×(E),7R×,10S×,11R×-12R×,16S×]]-3-[2-[2-(aminomethyl-4-thiazolyl)-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyklo[14.1.0]heptadekan-5,9-dion (americká přihláška vynálezu číslo 09/506481, podané 17. února 2000, zvláště příklad 7 a 8) a jeho deriváty, mikrovlásečnicová rozrušovací činidla; alky-

lační činidla; antimetabolity; epidophyllotoxin; antineoplastický enzym; inhibitor topoisomerázy; procarbazin; mitoxanton; platinové koordinační komplexy; modifikátory biologické odezvy; inhibitory růstu; hormonální/antihormonální terapeutická činidla; hematopoietické růstové faktory.

Jakožto další třídy antineoplastických činidel, vhodných pro použití způsobem podle vynálezu, se příkladně, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, uvádějí anthracyklinová rodina drog, vincadrog, mitomyciny, bleomyciny, cytotoxické nukleosidy, discodermolid, pteridinová rodina drog, diyny, inhibitory aromatázy a podophyllotoxiny. Obzvláště užitečnými členy takových dříve neuvedených tříd jsou například doxorubicin, carminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexát, methopterin, dichlormethotrexát, mitomycin C, porfiromycin, 5-fluoruracil, 6-mercaptapurin, gemcitabin, cytosinarabinosid, podophyllotoxin, nebo deriváty podophyllotoxinu, jako etoposid, etoposidfosfát nebo teniposid, melphalan, vinblastin, vincristin, leurosadin, vindesin a leurosin. Jakožto další vhodná antineoplastická činidla se uvádějí estramustin, cisplatin, carboplatin, cyklofosfamid, bleomycin, tamoxifen, ifosfamid, melphalan, hexamethylmelamin, thiotepa, cytarabin, idatrexat, trimetrexat, dakarbazin, L-asparaginaza, camptothecin, CPT-11, Topotecan, ara-C, bicalutamid, flutamid, leuprolid, deriváty pyridobenzoindolu, interferony a interleukiny.

Pokud není uveden režim dávkování pro terapeutická činidla v kombinaci se sloučeninami podle vynálezu platí specifikace podle PDR.

Při provádění způsobu podle vynálezu k léčení například hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hyperlipoproteinemie, hypertriglyceridemie nebo aterosklerózy a souvisejících nemocí nebo Alzheimerovy nemoci nebo osteoporózy se používá farmaceutických prostředků obsahujících sloučeniny obecného vzorce I

s činidly snižujícími cholesterol, osteoporózu Alzheimerovu nemoc, s činidly proti diabetu a nebo s antihyperlipidemickými činidly a/nebo s léčivý jiného typu spolu s farmaceutickým nosičem nebo ředidlem. Farmaceutický prostředek může být formulován s použitím pevných nebo tekutých nosičů nebo ředidel a farmaceutických aditivů vhodných pro způsob podání, jako jsou farmakologicky přijatelné nosiče, excipienty, pojiva a podobné látky. Prostředky se mohou podávat savcům včetně například lidí, opic a psů orální cestou, například v podobě tablet, kapslí, perel, granulí nebo prášků, nebo se mohou podávat parenterálně ve formě injektovatelných prostředků nebo se mohou podávat intranasálně nebo transdermálními náplastěmi. Typický pevný prostředek obsahuje přibližně 0,1 až přibližně 500 mg sloučeniny obecného vzorce I. Denní dávka pro dospělého je s výhodou v rozmezí 0,5 až 1 000 mg a může být podávána ve formě jednotlivých dávek jednou až čtyřikrát denně nebo také v jedné dávce za týden (5 až 1000 mg).

Obvyklé injektovatelné prostředky se získají aseptickým vnesením 250 mg sloučeniny obecného vzorce I do lékovky, asepticky vysušené vymrazením a utěsněním. K použití se obsah lékovky smísí se 2 ml fyziologické solanky, k získání injektovatelného prostředku.

Používané zkratky mají následující význam

Ph	fenyl
Bn	benzyl
i-Bu	iso-butyl
Me	methyl
Et	ethyl
TMS	trimethylsilyl
Fmoc	fluorenylmethoxykarbonyl
Boc	terc-butoxykarbonyl
Cbz	karbobenzyloxy nebo karbobenzoxy nebo benzyl-

29.11.02

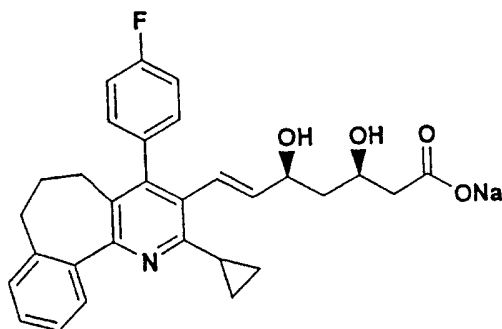
	oxykarbonyl
DIPEA	diisopropylethylamin
PTSH	N-fenylthiotetrazol
PPh ₃	trifenylfosfin
NMO	methylmorfolin-N-oxid
TPAP	tetrapropylamoniumperruthenát
DEAD	diethylazodikarboxylát
HOAc nebo AcOH	kyselina octová
TFA	kyselina trifluoroctová
Et ₂ NH	diethylamin
NMM	N-methylmorfolin
n-BuLi	n-butyllithium
Pd/C	palladium na uhlí
PtO ₂	oxid platiničitý
MTBE	methyl-terc-butylether
DI voda	deionizovaná voda
TEA	triethylamin
EDAC	3-ethyl-3'-(dimethylamino)propylkarbodiimidhydrochlorid (nebo 1-[(3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid
HOBT nebo	
HOBT.H ₂ O	1-hydroxybenzotriazol hydrát
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
PyBop činidlo	benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)fosfonium-hexafluorofosfát
LiN(TMS) ₂	lithiumbis(trimethylsilyl)amid
BIBAL	diisobutylaluminumhydrid
LDA	lithiumdiisopropylamid
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
AcCN	acetonitril
LiHMDS	lithiumbis(trimethylsilyl)amid
NaHMDS	natriumbis(trimethylsilyl)amid
RED-AL	natrium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydrid
mCPBA	m-chlor-p-benzoová kyselina

min	minuta
h nebo hr	hodina
l	litr
ml	mililitr
μl	mikrolitr
g	gram nebo gramy
mg	miligram nebo miligramy
mol	mol
mmol	milimol
mekv	miliekvivalent
RT, rt	teplota místnosti
sat, sat'd	nasycený
aq.	vodný
TLC	chromatografie v tenké vrstvě
HPLC	vysoce výkonná kapalinová chromatografie
LC/MS	vysoce výkonná kapalinová chromatografie/hmotová spektrometrie
MS nebo	
Mass Spec	hmotová spektrometrie
NMR	nukleární magnetická resonance
mp	teplota tání
Bp	teplota varu

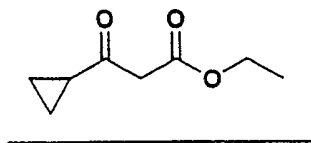
Následující příklady praktického provedení vynálezá blíže objasňují, nijak ho však neomezují. Pokud není uvedeno jinak jsou všechny teploty ve stupních °C.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

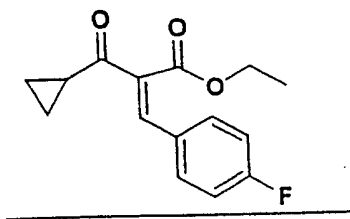


A



Do suspenze hydridu sodného (19,20 g, 480 mmol) a diethylkarbonátu (80 ml) ve tříhrdlé baňce s kulatým dnem o obsahu 1 l se při teplotě místnosti přidá roztok cyklopropylmethylketonu (23,5 ml, 238 mmol) v diethyletheru (30 ml). Přidá se přibližně 10 % roztoku a pak se do reakční suspenze přidá 0,25 ml ethanolu. V přidávání zbývajícího ketonu se pokračuje za mírného vývoje plynu. Po přidání veškerého ketonového roztoku se stane reakce dosti exotermickou s intenzivním vývojem vodíku. Reakční směs se chladí periodicky na ledové lázni k udržení teploty mezi 35 až 50 °C. Po jedné hodině vývoj plynu ustane a reakční směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se ochladí v ledové lázni, zředí se diethyletherem (200 ml) a zpracuje se 1N kyselinou chlorovodíkovou s trochou ledu k nastavení hodnoty pH 3. Reakční směs se extrahuje ethyletherem (3x150 ml). Ethyletherové extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a vodou (200 ml) a solankou (200 ml), vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují za sníženého tlaku za získání žlutého oleje. Olej se destiluje ve vakuu, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bezbarvého oleje, 28,5 g, 77 % teorie. Teplota varu 94 až 96 °C/1,064 kPa.

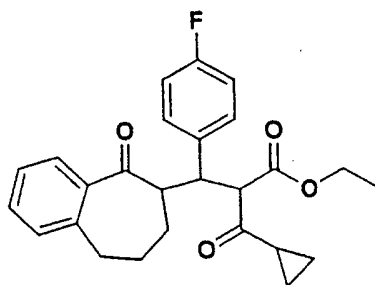
B



Do míchaného roztoku sloučeniny podle odstavce A (28,24 g, 181 mmol) v benzenu (128 ml) se přidá 4-fluorbenzaldehyd (19,4 ml, 181 mmol), kyselina octová (0,31 ml, 5,4 mmol) a pi-

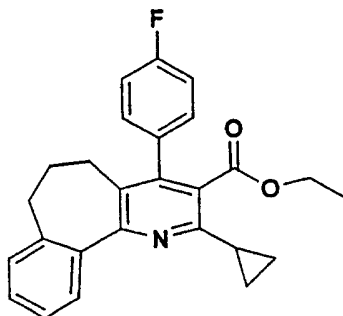
peridin (1,8 ml, 18,2 mmol). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem a azeotrop se shromáždí v Dean-Starkově odlučovači. Po 16 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se diethyletherem (250 ml) promyje se vodným roztokem 0,5 N kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vodou a solankou, vysuší se (síranem sodným), zfiltruje se a zkoncentruje za sníženého tlaku. Čištěním bleskovou chromatografií se systémem EtOAc/hexany 1:10 se získá žádaná sloučenina v podobě světle žlutého oleje (29 g, 61 % teorie).

C



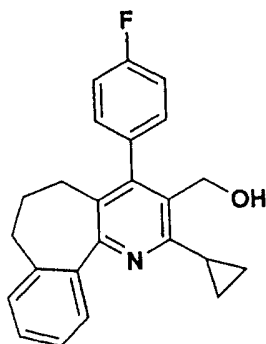
Do roztoku 1-benzosuberonu (7,35 g, 45,9 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se při teplotě -78°C v prostředí dusíku přidá roztok lithium-bis(trimethylsilyl)amidu (1 M v tetrahydrofuranu, 40,5 ml, 40,5 mmol). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -78°C a roztok sloučeniny podle odstavce B (7,07 g, 26,95 mmol) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá po kapkách. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -78°C a při teplotě 0°C po dobu 30 minut. Reakce se ukončí přidáním kyseliny octové (8 ml) a reakční směs se vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (250 ml) a směs se extrahuje diethyletherem (3x60 ml). Spojené etherové roztoky se promyjí vodou a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují ve vakuu za získání žádané sloučeniny v podobě lehce žlutého oleje. Získaná surová sloučenina se použije v dalším stupni bez čištění.

D



Do míchaného roztoku surové sloučeniny podle odstavce C (26,9 mmol) v kyselině octové (128 ml) se přidá octan amonný (9,14 g, 118,6 mmol) a monohydrát octanu měďnatého (19,7 g, 99,7 mmol). Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku v prostředí argonu přes noc. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs se vlije do směsi hydroxidu amonného (150 ml) a ledu (přibližně 300 g) a extrahuje se diethyletherem (3x100 ml). Spojené etherové extrakty se promyjí vodou a solankou, vysuší se (síranem sodným), zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním bleskovou chromatografií (2:20:80-EtOAc/CH₂Cl₂/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pěny (7,7 g, 71 % teorie se zřetelm na sloučeninu podle odstavce B).

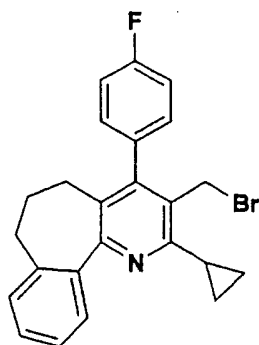
E



Do míchaného roztoku sloučeniny podle odstavce D (7,7 g, 19,2 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se při teplotě 0 °C

v prostředí argonu přidává roztok lithiualuminiumhydridu (1,0 M v tetrahydrofuranu, 60 ml, 60 mmol) takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi udržela pod 10 °C. Po ukončeném přidávání se míchá po dobu 1,5 hodin při teplotě místnosti, načež se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C. Pečlivě se přidá voda (15 ml), 10% vodný roztok hydroxidu sodného (15 ml) a voda (15 ml). Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a zfiltruje se. Pevná látka se promyje diethyletherem a následně ethylacetátem. Spojené organické extrakty a promývací vody se promyjí vodou a solankou, vysuší se síranem sodným, zfiltrují se a zkoncentrují ve vakuu. Překrystalováním ze systému ethylacetát/hexan se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pevné látky (5,25 g, 76 % teorie).

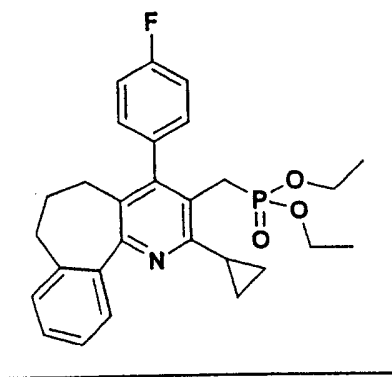
F



Do suspenze sloučeniny podle odstavce E (5,2 g, 14,5 mmol) v dichlormethanu (40 ml), ochlazené na teplotu 0 °C, se v prostředí argonu přidá přikapáním roztok bromidu fosforitého (29 ml, 29 mmol) v dichlormethanu za udržování teploty v rozmezí 0 až 10 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá při teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny. Reakce se ukončí přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a reakční směs se extrahuje ethylacetátem (3x80 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou a solankou, vysuší se (síranem sodným), zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním bleskovou chromatografií (1:3, CH₂Cl₂/hexan) se získá

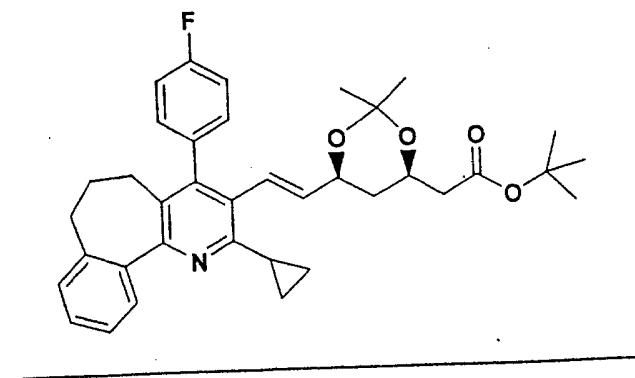
Žádaná sloučenina v podobě bílého prášku (3,85 g, 63 % teorie).

G



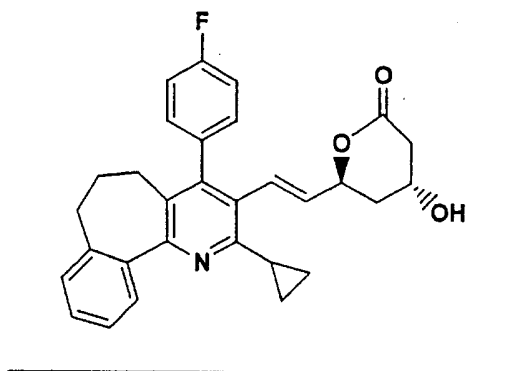
Roztok diethylfosfitu (1,50 g, 10,9 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se ochladí na teplotu -10°C v prostředí argonu a přikape se roztok bistrimethylsilylamidu sodného (1,0 M v tetrahydrofuranu, 10,7 ml, 10,7 mmol). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě -10°C a pak se přidá roztok sloučeniny podle odstavce F (3,82 g, 9,05 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml) za udržování teploty v rozmezí přibližně -10 až 0°C . Reakční směs se míchá při teplotě -10°C po dobu jedné hodiny. Do reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného (150 ml) a roztok se extrahuje ethylacetátem (3x100 ml). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (150 ml), vodou a solankou, vysuší se (síranem sodným), zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním bleskovou chromatografií (1:2 - EtOAc/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pěny (4,1 g, 94 % teorie).

H



Nad plamenem vysušená 200 ml baňka s kulatým dnem se naplní sloučeninou podle odstavce G (2,062 g, 4,3 mmol), prožene se bezvodným toluenem (2x10 ml), vysuší se ve vysokém vakuu a promyje se argonem. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (15 ml) a směs se ochladí na teplotu -78°C v prostředí argonu. Do směsi se přikape roztok n-butyllithia (2,4 M v hexanech, 1,90 ml, 4,52 mmol) za udržování teploty v rozmezí přibližně -78 až -74°C . Roztok aldehydu podle příkladu 2, odstavec G (1,332 g, 5,16 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá po kapkách. Reakční směs se míchá při teplotě -78°C po dobu 40 minut, při teplotě -10°C po dobu jedné hodiny a při teplotě místnosti po dobu jedné hodiny. Do reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok chloridu amonného (100 ml) a směs se extrahuje ethylacetátem (2x100 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy se promyjí vodou a solankou, vysuší se (síranem sodným), zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Čištěním bleskovou chromatografií (27:973 - EtOAc/CH₂Cl₂) se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pěny (804 mg, 34 % teorie).

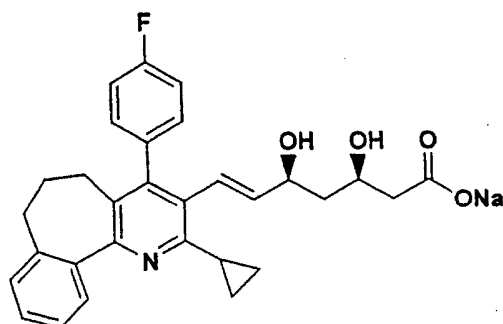
I



Do roztoku sloučeniny podle odstavce H (804 mg, 1,38 mmol) v dichlormethanu (18 ml) se při teplotě 0°C v prostředí argonu přidá kyselina trifluoroctová (1,59 ml, 20,7 mmol). Reakční směs se míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti, zředí se ethylacetátem (100 ml) a promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (60 ml x 2), vodou a solankou,

vysuší se (síranem sodným), zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Čištěním bleskovou chromatografií (45:55-EtOAc:hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pěny (540 mg, 83 % teorie).

J.

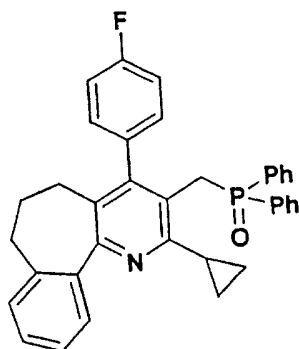


Do roztoku sloučeniny podle odstavce I (515 mg, 1,1 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (1,37 ml, 1,37 mmol) a míchá se 10 minut při teplotě místnosti. Reakční směs se zkoncentruje ve vakuu a čistí se pryskyřicí SP207 (Na⁺ forma) za eluování systémem 3:7 H₃CN:H₂O. Žádané frakce se spojí a lyofilizují se, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bílého prášku (506 mg, 91 % teorie). LRMS poskytuje správný molekulový iont [(M-Na⁺ + 2H⁺) = 488] pro žádanou sloučeninu.

Příklad 1A

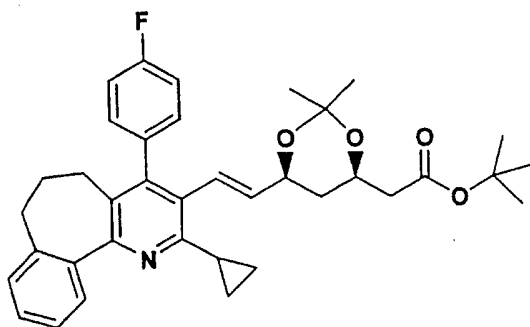
Alternativní způsob přípravy sloučeniny podle příkladu 1 odstavce H

(1)



Do míchaného roztoku sloučeniny podle příkladu 1 odstavec E (13,07 g, 31,0 mmol) v toluenu (300 ml) se přidá najednou *O*-ethyl-difenylfosfinát (8,65 ml, 40,0 mmol). Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku za použití Dean-Starkova odlučovače k odstranění přibližně 15 ml rozpouštědla. Po dvou hodinách se roztok ochladí a odpaří k téměř úplnému odstranění rozpouštědla. Zbytek se trituruje s hexany (přibližně 100 ml), výsledné pevné podíly se shromáždí a suší se ve vakuu při teplotě 60 °C, čímž se získá sloučenina podle odstavce (1) v podobě bílé pevné látky (15,25 g, 91 % teorie), teplota tání 201 až 203 °C.

(2)

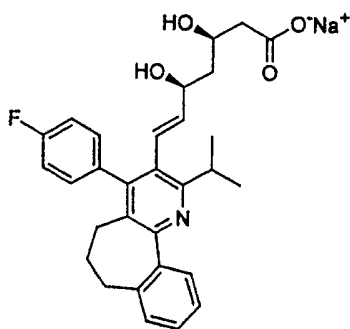


Tříhrdlá jednolitrová baňka s kulatým dnem se vysuší nad plamenem, opatří se mechanickým míchadlem, balonem s náplní argonu, vakuovou výpustí a termočlánkem. Do míchané suspence sloučeniny podle odstavce (1) (7,00 g, 12,9 mmol) v tetrahydrofuranu (200 ml) se během 20 minut při teplotě 0 °C přidá roztok *n*-butyllithia (5,4 ml, 2,5 M v hexanech, 13,5 mmol). Získá se červeno-oranžový roztok. Po 30 minutách se kanylou přidá roztok komplexu chloridu zinečnatého a *N,N,N',N'*-tetramethylendiaminu (sušeného ve vakuu dvě hodiny při teplotě 60 °C) (3,42 g, 13,5 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) a míchá se 30 minut. Po 30 minutách se výsledný roztok převede kanylou do roztoku aldehydu podle příkladu 2 odstavec G (4,30 g, 16,6 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) při teplotě místnosti během

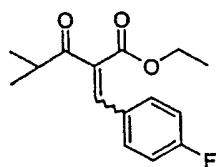
20 minut. Brzy se vytvoří světle oranžový roztok a vysráží se. Po třech hodinách se reakce ukončí přidáním solanky (50 ml) a vody (50 ml) a reakční směs extrahuje se třikrát ethylacetátem (100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. LCMS surové sloučeniny naznačuje nezreagovaný podíl sloučeniny podle odstavce (1) a směs 89/11 žádaného isomeru (E) k nežádanému isomeru (Z).

Reakce se opakuje a spojená surová sloučenina (28 g) se čistí blekovou chromatografií na silikagelu ve dvou stejných dávkách (sloupec 120x220 mm, 1,5 l 1:99 EtOAc:CH₂Cl₂, 2 l 1:39 EtOAc:CH₂Cl₂ a pak 1,5 l 3:7 EtOAc/hexany). Částečně vyčištěné směsi E/Z se spojí a znovu se čistí, čímž se získá sloučenina podle odstavce (2), (která je stejná jako sloučenina podle odstavce H příkladu 1) (99,2 % (E) isomer) v podobě krystalické pevné látky (po odpaření toluenu) o teplotě tání 146 až 147 °C, 7,14 g (68 % teorie vztaženo ke sloučenině podle odstavce (1)).

Příklad 2



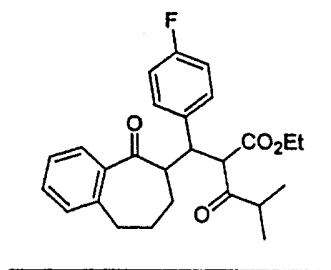
A



Do roztoku 4-fluorbenzaldehydu (5 g, 40,3 mmol) a ethylisobutyrylacetátu (6,5 ml, 40,3 mmol) v benzenu (50 ml) se přidá piperidin (400 µl, 4,04 mmol) a kyselina octová (100 µl, 1,66 mmol). Reakční směs se udržuje po dobu 16 hodin na teplo-

tě zpětného toku a rozdělí se mezi vodnou kyselinu chlorovodíkovou (1N, 20 ml) a ethylacetát (2x50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml), solankou (10 ml) a vysuší se bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Destilací při teplotě 140 °C za tlaku 39,9 kPa se získá 9,06 g (85 % teorie) sloučeniny A v podobě žlutého oleje. ESI-LC/MS (M+H)⁺ = 264.

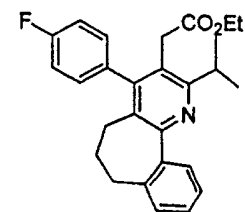
B



Do roztoku lithiumhexamethyldisazidu (50 ml, 50 mmol) se při teplotě -78 °C v prostředí dusíku přidá tetrahydrofuranový (3 ml) roztok benzosuboronu (9 g, 56,1 mmol). Teplota reakční směsi se během přidávání udržuje pod -78 °C. Reakční směs se pak míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -78 °C a pomalu se do reakční směsi přidá sloučenina podle odstavce A (9 g, 34,1 mmol ve 3 ml tetrahydrofuranu). Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -74 °C, načež se zahřeje na teplotu 0 °C a míchá se 20 minut. Reakce se ukončí přidáním kyseliny octové (9 ml) a směs se vlije do roztoku chloridu amonného (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje ethyletherem (3x100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (30 ml) a solankou (30 ml) a vysuší se bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se stripuje dvakrát s toluenem k získání surové sloučeniny B. Surové sloučeniny B se použije přímo v následujícím kroku.

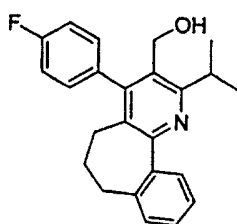
ESI-LC/MS (M+H)⁺ = 425.

C



Do roztoku surové sloučeniny podle odstavce B (12 g) ve vodné kyselině octové (100 ml) se přidá octan amonný (9,5 g, 123,2 mmol) a následně monohydrát octanu měďnatého (20,6 g, 113,9 mmol). Reakční směs se udržuje po dobu 20 hodin na teplotě zpětného toku a ochladí se na teplotu místnosti, načež se vlije do roztoku hydroxidu amonného v ledu (objemově 1:1). Vodná vrstva se extrahuje ethyletherem (3x200 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (50 ml) a solankou (50 ml). Bleskovou chromatografií (10 % ethylacetát v hexanu) se získá 10,2 g (88 % teorie) sloučeniny podle odstavce C v podobě bílého prášku. ESI-LC/MS $(M+H)^+=404$. Teplota tání 138 až 140 °C.

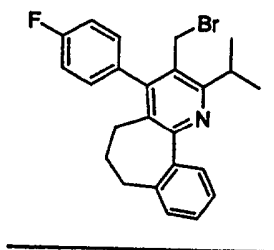
D



Do roztoku sloučeniny podle odstavce C (10 g, 24,78 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (240 ml) se při teplotě 0 °C přidá 1,0 M roztok lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu (74 ml, 74 mmol). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C, zahřeje se na teplotu místnosti a míchá se po dobu 16 hodin. Reakční směs se znovu ochladí na teplotu 0 °C a reakce se ukončí pomalu přidáváním ledu, pak hydroxidu sodného

(10% roztok hydroxidu sodného, 20 ml). Směs se extrahuje dietyletherem (50 ml x 2) a zfiltruje se. Filtrační koláč se promyje větším množstvím ethyletheru (10 ml) a ethylacetátu (10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (10 ml) a solankou (10 ml) a vysuší se síranem sodným. Bleskovou chromatografií (20 % ethylacetátu v hexanu) je 6,5 g (73 % teorie) sloučeniny podle odstavce D. ESI-LC/MS (M+H)⁺=362. Teplota tání 170 až 171 °C.

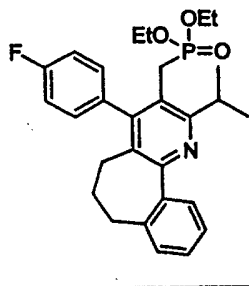
E



Do roztoku sloučeniny podle odstavce D (8,5 g, 23,54 mmol) v bezvodém dichlormethanu (100 ml) se při teplotě 0 °C pomalu přidá 1,0 N bromid fosforitý v dichlormethanu (47 ml, 47,1 mmol) při udržování teploty pod 10 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá jednu hodinu při teplotě 0 °C, načež se vlije do studeného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) za stálého míchání. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2x50 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí vodou (10 ml) a solankou (10 ml) a vysuší se síranem sodným. Bleskovou chromatografií (10% ethylacetát v hexanu) se získá 8,6 g (86 % teorie) sloučeniny podle odstavce E v podobě bílé pevné látky.

ESI-LC/MS (M+H)⁺=424. Teplota tání 157 až 159 °C.

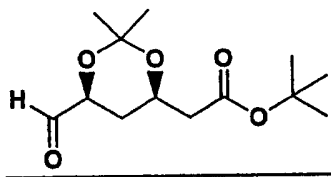
F



29.11.02

Do roztoku diethylfosfitu (785 μ l, 6,09 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (25 ml) se při teplotě -10°C v prostředí argonu přidá 1,0 M tetrahydrofuranový roztok natriumhexamethyldisazidu (6 ml, 6,09 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě -10°C . Roztok sloučeniny podle odstavce E (2,15 g, 5,08 mmol) v tetrahydrofuranu se přidá do reakční směsi za udržování teploty na -10°C . Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny a reakce se ukončí přidáním vody (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (2x30 ml) a spojené organické vrstvy se promyjí roztokem 1N kyseliny chlorovodíkové (5 ml). Organické rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Bleskovou chromatografií (20% až 30% ethylacetátu v hexanu) se získá 2,29 g (94 % teorie) sloučeniny podle odstavce F v podobě bílé pevné látky. ESI-LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+=482$. Teplota tání 102 až 105°C .

G

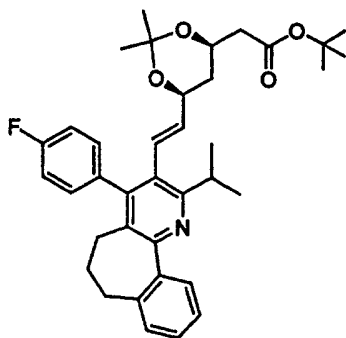


V pícce vysušená tříhrdlá jednolitrová baňka opatřená čidlem teploty, 125-ml kapací nálevkou s konstantním tlakem a přepážkou se naplní suchým dichlormethanem (300 ml) a suchým dimethylsulfoxidem (20,9 ml, 0,2944 mol, 2,5 ekv.) v prostředí argonu a ochladí se na teplotu -7°C . Injekční stříkačkou se přikape čistý oxalylchlorid (13,6 ml, 0,156 mol, 1,32 ekv.) během 15 minut (teplota se sníží na -66°C) a směs se míchá dalších 15 minut. Z kapací nálevky se v průběhu 30 minut přikape roztok výchozího terc-butylesteru alkohol 2-[(4R,6S)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]octové kyseliny (30,66 g, 0,1178 mol, 1 ekv.) v suchém dichlormethanu (80 ml) (teplota se sníží na -68°C). Výsledná bílá směs se míchá 70 minut při teplotě -76°C , načež s z kapací nálevky přikape během 35 minut triethylamin (82 ml, 0,5889 mol, 5 ekv.) (teplota

se zvýší na -65°C) a světle žlutá směs se míchá intenzivně při teplotě -76°C . TLC (SiO_2 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 , $R_f=0,52$). Po 30 minutách se chladicí lázeň odstaví a reakce se ukočí pomalým přidáním postupně 20% studeného vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného (35 ml) a studené vody (300 ml) a směs se míchá 15 minut (teplota vzroste na -7°C). Vlije se do dvoulitrové dělicí nálevky a extrahuje se hexany (500 ml). Organický extrakt se promyje studeným 10% vodným roztokem dihydrogenfosforečnanu draselného (3x300 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (300 ml), vysuší se bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje ve vakuu za získání žlutého oleje. Čištěním bleskovou chromatografií (sloupec 100 mm x 200 mm) za použití systému 35:65 ethylacetát/hexan) se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pevné látky (22,2 g 0,0859 mol, 73 % teorie).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,267-1,465 (m, 16H), 1,802 (dd, $J=12,7$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 2,290-2,464 (m, 2H), 4,314 (d, $J=18,4$ Hz, 2H), 9,555 (d, $J=1,3$ Hz, 1H).

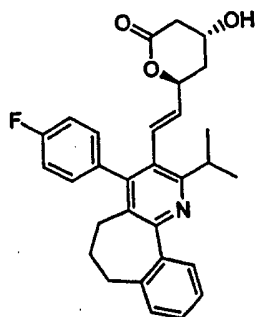
H



Do ochlazeného (-78°C) roztoku sloučeniny podle odstavce F (2,02 g, 4,19 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) se v prostředí argonu přidá pomalu 2,5 M tetrahydrofuranový roztok n-butyllithia (2,1 ml) během 40 minut. Teplota se během

přísady udržuje pod -75°C . Po ukončení přísady se směs míchá dalších 40 minut při teplotě -78°C . Roztok sloučeniny podle odstavce G (2,2 g, 8,52 mmol) v tetrahydrofuranu se v prostředí argonu přidá kanylou do fosfonátové směsi při teplotě -78°C . Po ukončení přísady se směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě -78°C . Reakční směs se ohřeje na teplotu -10°C , míchá se jednu hodinu, pak další hodinu při teplotě místnosti. Směs se ochladí nasyceným roztokem chloridu amonného (5 ml) a extrahuje se ethylacetátem (60 ml x3). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (10 ml) a solankou (10 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltrují se. Filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Bleskovou chromatografií za použití systému 10 % ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá 1,48 g (68 % teorie) sloučeniny podle odstavce H v podobě bílé pevné látky. ESI-LC/MS $(\text{M}+\text{H})^{+}=586$. Teplota tání 148 až 149°C .

I

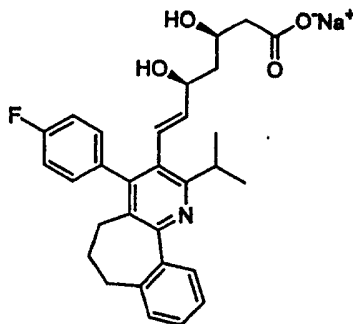


Do ochlazeného (0°C) roztoku sloučeniny podle odstavce H (500 mg, 0,854 mmol) v bezvodém dichlormethanu (12 ml) v prostředí argonu se pomalu přidá kyselina trifluoroctová (987 ml, 12,82 mmol). Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá 10 minut při teplotě 0°C a tři hodiny při teplotě místnosti a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Do reakční směsi se přidá fosfátový roztok (pH 7,5, 12 ml) a extrahuje se dichlormethanem (2x20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (10 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltrují se. Rozpouštědlo

se odstraní ve vakuu. Bleskovou chromatografií na silikagelu za použití systému 30% až 50% ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá 331 mg (80 % teorie) sloučeniny podle odstavce I v podobě bílého prášku.

ESI-LC/MS (M+H)⁺=588. Teplota tání 199 až 200 °C.

J



Do roztoku sloučeniny podle odstavce I (316 mg, 0,671 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (6 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný roztok hydroxidu sodného (1M roztok hydroxidu sodného, 839 µl, 0,839 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek vyjme se do vody (5 ml). Roztok se chromatografuje na pryskyřici SP-207 za použití vody jako elučního činidla a následně 25% až 40% roztoku acetonitrilu ve vodě. Žádaná sloučenina se stripuje, rozpustí se znovu ve vodě a lyofilizuje se, čímž se získá žádaný sloučenina (308 mg, 94% teorie) v podobě bílé pevné látky. ESI-LC/MS (M+H)⁺=490. ESI-MS (M+H)⁺=490.

¹H NMR (DMSO-D₆; 400MHz) δ 0,97-1,01 (m, 1H), 1,24-1,46 (m, 7H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 5H), 2,49-2,52 (m, 2H), 3,40-3,53 (m, 2H), 4,03-4,08 (m, 1H), 5,34 (dd, 1H, J = 5,72, 10,56 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 16,24 Hz), 7,21-7,19 (m, 5H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,71 (d, 1H, J = 7,48Hz);

¹³C NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 175,6, 162,5, 161,3, 160,1, 154,2, 147,8, 140,5, 138,8, 134,5, 130,7, 130,5, 129,6, 128,5, 128,1, 126,3, 115,1, 114,9, 68,2, 66,6, 43,7, 43,3, 38,4, 32,3, 30,6, 30,1, 26,4, 24,8, 22,8, 22,7.

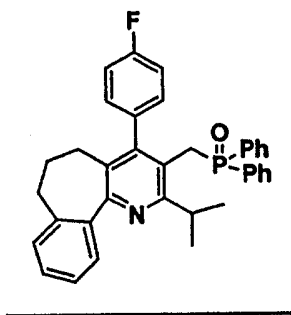
Analýza pro $C_{30}H_{32}NO_4FNa \cdot 0,9 H_2O$

vypočteno:	C 68,14	H 6,44	N 2,65	F 3,59	Na 4,35
nalezeno:	67,79	5,97	2,51	3,86	4,83

Příklad 2A

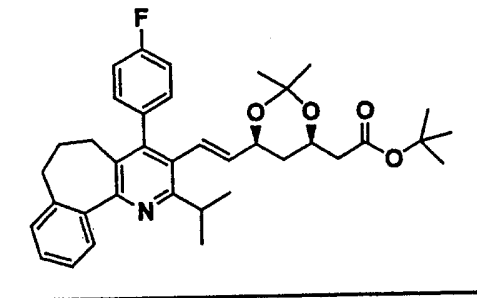
Alternativní způsob přípravy sloučeniny podle příkladu 2 odstavec H

H(1)



Do míchaného roztoku sloučeniny podle příkladu 2, odstavec E (3,34 g, 7,9 mmol) v toluenu (40 ml) se přidá majednou O-ethyldifenylfosfinát (2,65 g, 11,5 mmol). Reakční směs se udržuje dvě hodiny na teplotě zpětného toku, ochladí se na teplotu místnosti. Bílá sraženina se odfiltruje a promyje se heptanem. Zbytek se suší přes noc ve vakuu čímž se získá žádaná sloučenina v podobě bílé pevné látky 4,3 g (99 % teorie). Teplota tání 264 až 265 °C.

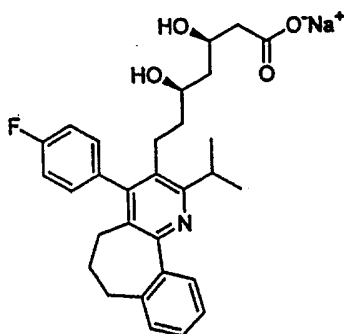
H(2)



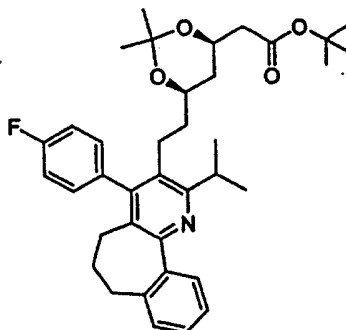
Do sloučeniny podle odstavce H(1) (109 mg, 0,2 mmol) ve 25 ml dvouhrdlé baňce s kulatým dnem (vysušené plamenem a opatřené balonem naplněným argonem, vakuovým odtažením a temočlánkem) se přidá 0,5 ml DMPU (destilovaného přes hydrid vápníku za sníženého tlaku, uloženého se 4A molekulovými síty). Výsledná suspenze se zahřívá za míchání až do získání čirého roztoku, který se zředí tetrahydrofuranem (1,5 ml). Reakční směs se evakuuje, propláchne se třikrát argonem a ochladí se na teplotu -78°C . Do ochlazené reakční směsi se přikape 0,42 ml 0,5 M roztoku LDA v tetrahydrofuranu¹ (0,21 mmol). Vytvoří se tříslově zbarvený roztok. Míchá se po dobu 30 minut při teplotě -78°C , přikape se injekční stříkačkou aldehyd podle příkladu 2, odstavce G (67 mg, 0,26 mmol) v tetrahydrofuranu (0,5 ml). Po přísadě se výsledný žlutý roztok míchá 30 minut při teplotě -78°C , pak jednu hodinu při teplotě 0°C před ukončením reakce vodným roztokem chloridu amonného. Reakční směs se extrahuje třikrát ethylacetátem (10 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí se vodou a solankou, suší se bezvodým síranem sodným a odpaří se. Surová sloučenina se podrobí bleskové chromatografii na silikagelu se systémem 5% EtAOc/hexany jako elučním činidlem. Žádané podíly se shromáždí a zkoncentrují se, shromážděný zbytek se suší přes noc ve vakuu, čímž se získá sloučenina podle odstavce H(2) v podobě bílé pěny 80 mg (68 % teorie).

¹ Zásobní roztok 0,5 M LDA v tetrahydrofuranu se připraví z diisopropylaminu (předestilovaného, Aldrich) a 2,5 M butyllithia v hexanu (Aldrich) s následnou obvyklým zpracováním a uskladní se při teplotě -20°C .

Příklad 3

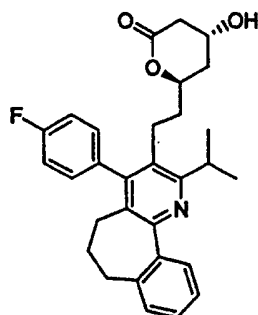


A



Do roztoku sloučeniny podle příkladu 2, odstavec H (500 mg, 0,854 mmol) ve směsi methanolu a ethanolu (10 ml) se přidá 10% palladium na uhlí (100 mg) a propláchne se vodíkem. Reakční směs se míchá dvě hodiny v prostředí vodíku za tlaku 379,5 kPa. Po ukončení reakce se katalyzátor odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá 500 mg (99 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé pěny. ESI-LC/MS (M+H)⁺=588.

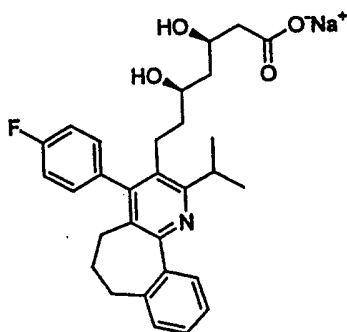
B



Do ochlazeného (0 °C) roztoku sloučeniny podle odstavce A (450 mg, 0,766 mmol) v bezvodém dichlormethanu (9 ml) v prostředí argonu se pomalu přidá kyselina trifluoroctová (886 ml, 12,5 mmol). Po ukončeném přidávání se směs míchá 10 minut při teplotě 0 °C a 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Reakce se ukončí fosfátovým roz-

tokem (hodnota pH 7,5, 12 ml) a extrahuje se dichlormethanem (2x20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (nasyceným roztokem chloridu sodného, 10 ml), vysuší se síranem sodným a zfiltrují se. Rozpoutědlo se odstraní ve vakuu. Bleskovou chromatografií na silikagelu za použitím systému 30 % až 50 % ethylacetátu v hexanu jako elučního činidla se získá 330 mg (91% teorie) sloučeniny podle odstavce B v podobě bílého prášku. ESI-LC/MS (M+H)⁺=474. Teplota tání 253 až 254 °C.

C



Do roztoku sloučeniny podle odstavce B (330 mg, 0,698 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (8 ml) se při teplotě místnosti přidá vodný roztok hydroxidu sodného (1N roztok hydroxidu sodného, 872 µl, 0,872 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 10 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se vyjme do vody (5 ml). Roztok se podrobí chromatografii na pryskyřici SP-207 zapoužití vody jako elučního činidla a následně 20% až 40% roztoku acetonitrilu ve vodě. Získá se 315 mg (92 % teorie) sloučeniny podle odstavce C v podobě bílého lyofilizátu. Pryskyřice SP-207 se předem promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (50 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml) a vodou (200 ml).

ESI-LC/MS (M+H)⁺=492, ESI-MS (M+H)⁺ = 492;

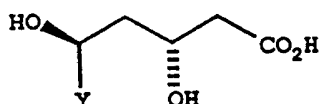
¹H NMR (DMSO-D₆; 400MHz) δ 1,05-1,09 (m, 1H), 1,23-1,29 (m, 8H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,90-1,98

(m, 6H), 2,25-2,35 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,62-3,65 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 7.25-7,41³ (m, 7H), 7,67 (d, 1H, J = 7.48Hz);

¹³C NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 175,8, 162,4, 160,6, 160,0, 155,0, 146,8, 141,0, 140,3, 138,9, 134,7, 131,2, 130,9, 129,5, 128,8, 128,3, 126,3, 68,6, 65,6, 44,7, 44,3, 40,0, 32,6, 31,1, 30,6, 26,3, 22,2.

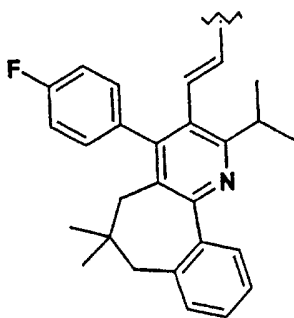
Způsobem podle příkladu 1 až 3 se připraví následující sloučeniny:

Příklad 4 až 18

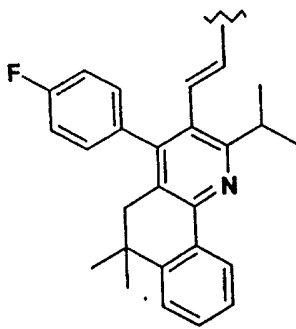


kde má Y následně uvedený význam

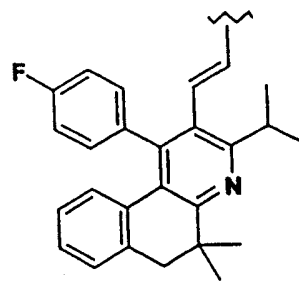
Příklad 4



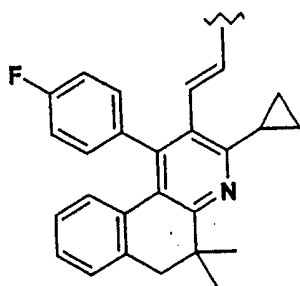
Příklad 5



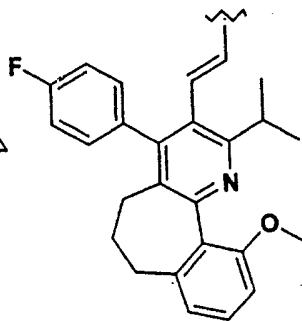
Příklad 6



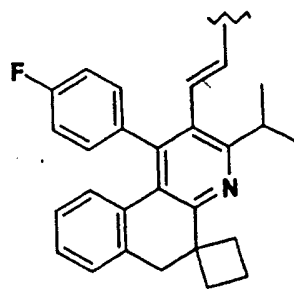
Příklad 7



Příklad 8

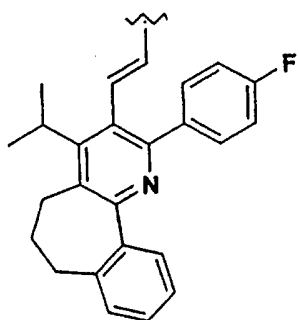


Příklad 9

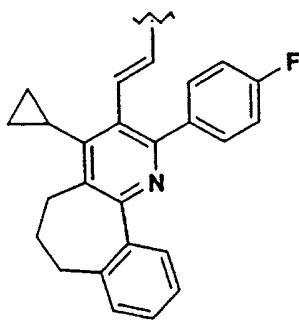


29.11.02

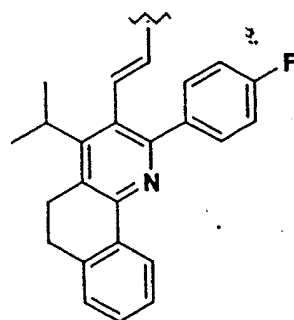
Příklad 10



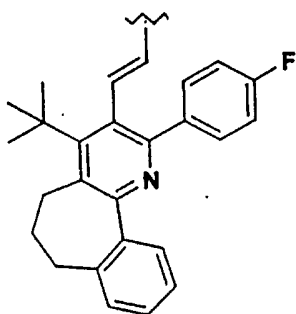
Příklad 11



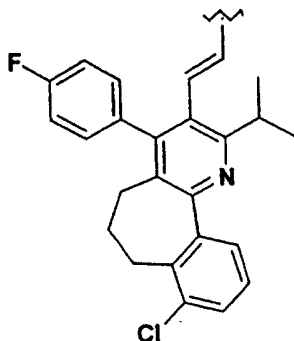
Příklad 12



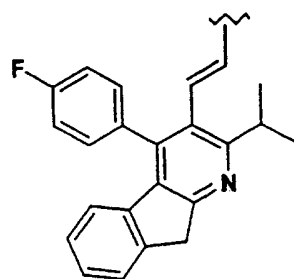
Příklad 13



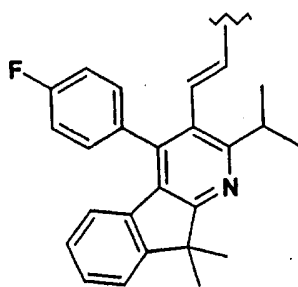
Příklad 14



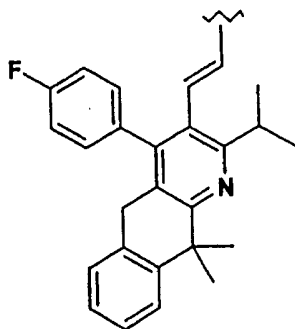
Příklad 15



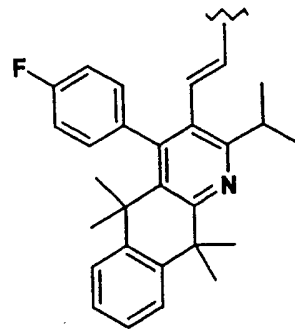
Příklad 16



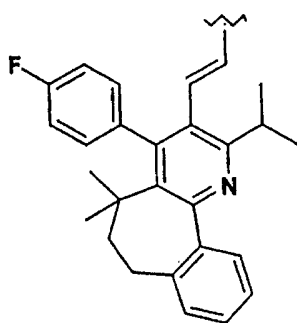
Příklad 17



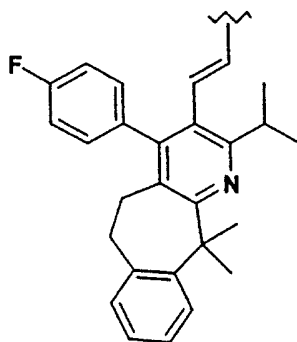
Příklad 18



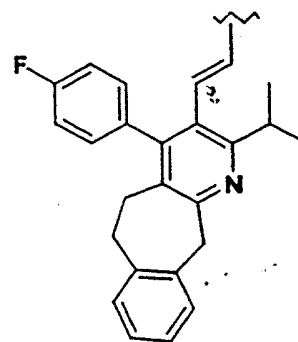
Příklad 19



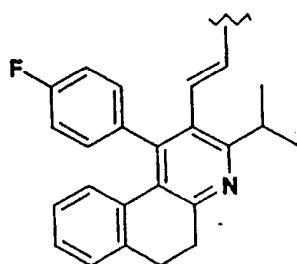
Příklad 20



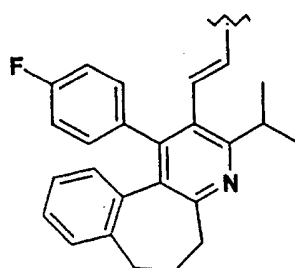
Příklad 21



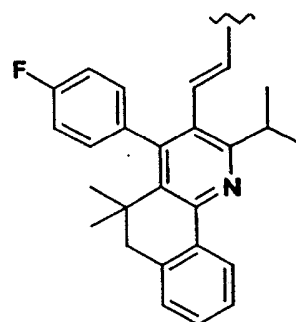
Příklad 22



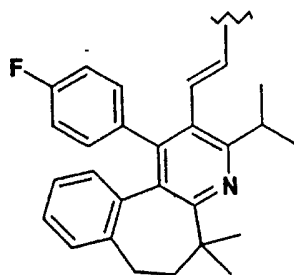
Příklad 23



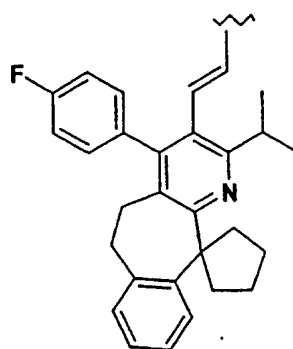
Příklad 24



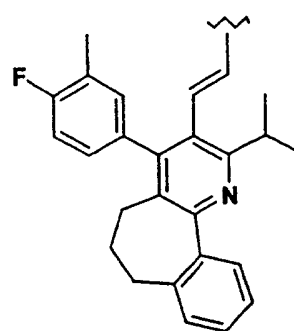
Příklad 25



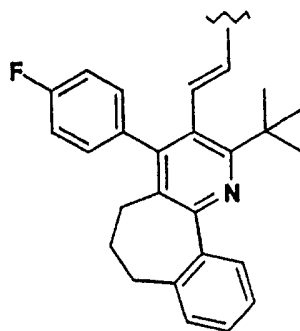
Příklad 26



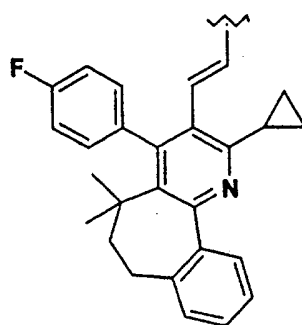
Příklad 27



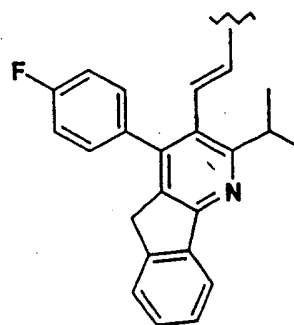
Příklad 28



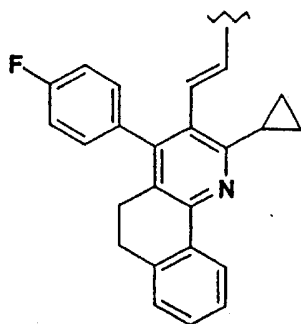
Příklad 29



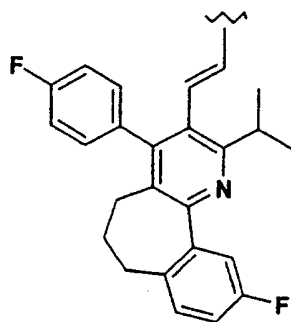
Příklad 30



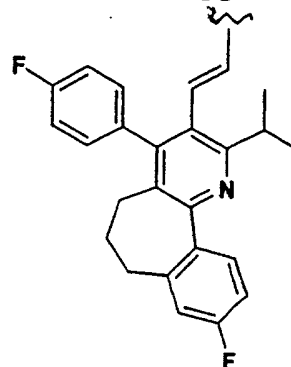
Příklad 31



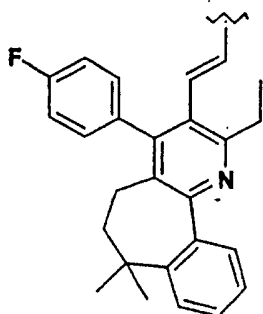
Příklad 32



Příklad 33



Příklad 34

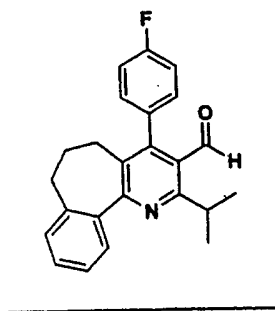


Všechny sloučeniny podle příkladů 1 až 34 se mohou převést na odpovídající laktony a/nebo jejich soli.

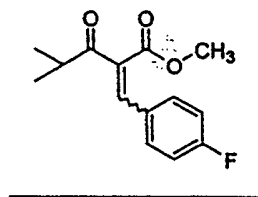
Příklady 35 až 38 objasňuje schéma 6.

Příklad 35

Příprava pyridinaldehydu obecného vzorce 18 (schéma 6)

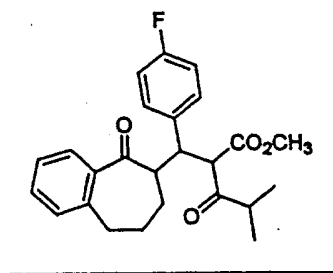


A



Do směsi 4-fluorbenzaldehydu (935,8 g, 7,54 mol) a methyl-isobutyrylacetátu (1087 g, 7,54 mol) se přidá piperidin (64,2 g, 0,75 mol) a následně kyselina octová (22,6 g, 0,38 mol). Směs se ohřevem udržuje přibližně 2 hodiny na teplotě 80 až 85 °C. Přidá se 16 litrů (4x4 l) toluenu a smísí se s reakční směsí. Toluén se odstraní na rotační odparce (50 až 65 °C 2,666 až 11,997 kPa) a zůstane žlutý olej. Žlutý olej se rozpustí v 5 l MTBE a promyje se postupně 1x3 l kyseliny chlorovodíkové, 1x3 l nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 1x3 l destilované vody. MTBE se odpaří. Přidá se 1,5 l MTBE a směs se odpaří k odstranění vody, čímž se získá 1780 g (88 % teorie) žádané sloučeniny v podobě žlutého oleje.

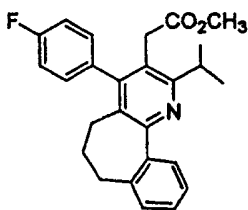
B



Do 7,35 l NaHMDS (7,35 mol, 1,05 ekv.) se v prostředí dusíku (ochlazeného na teplotu -72 až -65 °C) přidá tetrahydrofuranový (6 l) roztok 1-benzosuboronu (1177 g, 7,35 mol, 1,05 ekv.). Během přísady se teplota udržuje pod -50 °C. Reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě -72 až -65 °C a pomalu se přidá roztok sloučeniny podle odstavce A (1751,5 g, 7,0 mol, v 6 l tetrahydrofuranu), přičemž se teplota udržuje pod -50 °C. Po ukončeném přidávání se reakční směs míchá dvě až

tři hodiny při teplotě -72 až -65 °C. Reakce se ukončí přidáním kyseliny octové (1,4 l) při teplotě -72 až -50 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se nasycený roztok chloridu amonného (15 l) plus 7 l deionizované vody a směs se míchá 5 až 10 minut. Vodná vrstva se extrahuje 1x8 l MTBE. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (2x9 l) a solankou (1x9 l) a usuší se. Rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá surová sloučenina podle odstavce B (3,08 kg), které se použije přímo v následujícím kroku.

C



Do roztoku surové sloučeniny podle odstavce B (3078 g) ve vodné kyselině octové (16 l) se přidá octan amonný (1446 g) a monohydrát octanu měňatého (1859 g). Reakční směs se udržuje 12 až 15 hodin na teplotě zpětného toku 120 až 124 °C. Odpaří se přibližně 90 % kyseliny octové, čímž vznikne zelená suspenze, která se pak smísí se 14 l MTBE.

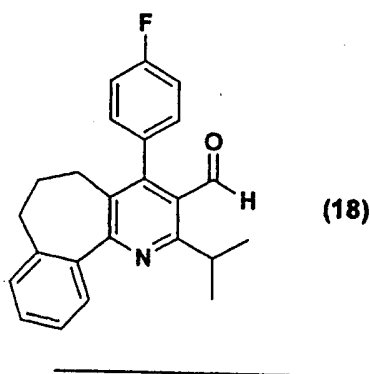
Výsledný roztok se zfiltruje přes cellit (177 g cellitu v nálevce WxH 177,8 x 203,2 mm) a filtrační koláč se promyje 16 l MTB. Organická fáze s promyje 2x9 l deionizované vody, hodnota pH 4,2, 2x3 l nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, hodnota pH 6,4, 1x9 l vody, hodnota pH 6,0.

Rozpouštědlo s odpaří, čímž se získá černý olej (2883 g). Přidá se 2,5 l methanolu a směs se míchá přibližně dvě až tři

hodiny. Produkt se zfiltruje a promyje se 2 l studeného methanolu (-10 až 0 °C). Produkt se suší při teplotě 40 až 50 °C za tlaku přibližně $67,564$ kPa, čímž se získá žádaná sloučenina v podobě špinavě bílé pevné látky 793 g (27 % teorie).

HPLC AP= $97,8$.

D

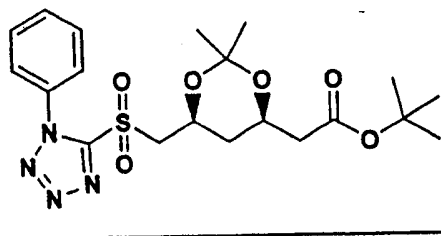


Do baňky o obsahu 500 ml s kulatým dnem opatřené magnetickým míchadlem a vstupem dusíku se vnese sloučenina obecného vzorce podle odstavce C (schéma 6) ($50,0$ g, $128,4$ mmol) a toluen (170 ml). Směs se míchá při teplotě 20 až 25 °C až do získání čirého roztoku. Přidá se 65% roztok Red-Al v toluenu ($57,8$ ml, $192,6$ mmol) a reakční směs se udržuje na teplotě 80 °C až do ukončení podle HPLC. Reakční směs se ochladí na teplotu přibližně 20 °C a reakce se ukončí vlitím do studené (0 až 5 °C) 20% kyseliny chlorovodíkové (495 ml). Fáze se oddělí a zbylá toluenová fáze se vyhodí. Hodnota pH vodné fáze se nastaví na <0 až 4 až 5 $1N$ roztokem hydroxidu sodného. Přidá se ethylacetát (500 ml) a pokračuje nastavení hodnoty pH na 7 až 8 . Oddělí se dvě fáze. Vodná fáze se extrahuje přidaným ethylacetátem (2×500 ml). Kombinovaný roztok, obohacený ethylacetátem, se promyje vodou (3×250 ml) a zkoncentruje se za sníženého tlaku na přibližně 465 ml. Tento roztok se přenesse do dalšího oxidačního kroku.

Roztok obohacený ethylacetátem z předchozího kroku se

vnese do jednolitrové tříhrdlé baňky opatřené mechanickým míchadlem, regulátorem teploty a kapací nálevkou a ochladí se na teplotu v rozmezí 0 až 5 °C. Do suspenze se přidá bromid draselný (1,53 g, 12,8 mmol a 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) (TEMPO) (0,20 g, 1,28 mmol). Hodnota pH roztoku chlornanu sodného (212,1 ml) se nastaví na přibližně 9,1 a roztok se přidává do suspenze za udržování teploty v rozmezí 0 až 5 °C. V míchání se pokračuje při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C až do ukončení reakce podle chromatografie HPLC. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem (2x200 ml). Spojené bohaté organické fáze se promyjí 1:1 roztokem nasyceného thiosulfátu sodného (75 ml) a vody (75 ml) a organické fáze se promyje 1N roztokem hydroxidu sodného (250 ml). Bohatá organická fáze se promyje vodou (250 ml) a zkoncentruje se na objem přibližně 100 ml za sníženého tlaku. Přidá se isopropanol (400 ml) a výsledná směs se udržuje na teplotě (80 až 85 °C) zpětného toku. Roztok se destiluje na objem přibližně 250 ml. Přidá se voda (50 ml) a krystalická suspenze se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 70 až 80 °C, ochladí na teplotu 20 až 25 °C během alespoň jedné hodiny. Suspenze se udržuje na teplotě 20 až 25 °C alespoň po dobu jedné hodiny před ofiltrováním pevné látky na Buchnerově nálevce. Filtrační koláč se promyje studeným (0 °C) systémem IPA/voda (4:1) (2x 50 ml) a usuší se na konstantní hmotnost při teplotě 40 °C, čímž se získá 41,5 g. (90 % teorie) žádaného aldehydu v podobě krystalické pevné látky.

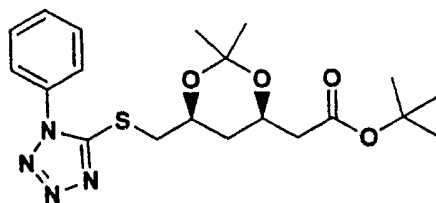
Příklad 36



(16) (schéma 6)

A

Příprava sulfidu obecného vzorce 15

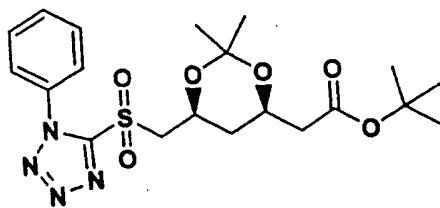


(15) (schéma 6)

Do baňky o obsahu 250 ml se vnese alkohol Kaneka obecného vzorce 12 (schéma 6) (10,0 g, 38,41 mmol), methylenchlorid (100 ml) a triethylamin (11,75 ml, 84,51 mmol) a směs se ochladí se na teplotu -30°C . Injekční stříkačkou se přidá triflikanhydrid (7,11 ml, 42,25 mmol) během přibližně 15 minut tak, aby teplota se udržela v rozmezí -35 až -25°C . Reakční směs se míchá přibližně 30 minut při teplotě -30°C a chromatografií TLC se sleduje vymizení alkoholu Kaneka. Do triflátového roztoku se přidá suspenze 1-fenyl-1H-tetrazol-5-thiolu (7,19 g, 40,34 mmol) v methylenchloridu (50 ml). Po ukončení reakce se přidá voda (100 ml) a směs se míchá přibližně 5 minut. Fáze se oddělí a vodná fáze se vyhodí. Bohatá organická fáze se promývá po dobu přibližně 5 minut vodou (100 ml) a fáze se oddělí. Bohatá organická fáze se po dobu přibližně 15 minut promývá nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a fáze se oddělí. Bohatá organická fáze se zkoncentruje na objem přibližně 50 ml. Roztok se použije v dalším kroku k další transformaci.

B

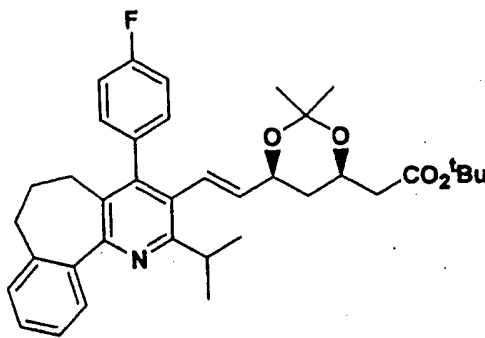
Příprava sulfonu obecného vzorce 16



Do sulfidového roztoku podle odstavce A z předchozího kroku se přidá IPA (150 ml). Roztok se ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 5 °C. Během přibližně 15 minut se do sulfidového roztoku přidá roztok amoniumheptamolybdattetrahydrát (4,75 g, 3,84 mmol) v 30% peroxidu vodíku, při udržování teploty roztoku v rozmezí 0 až 5 °C. Přeměna sulfidu na sulfon se sleduje přibližně 24 hodin chromatografií HPLC. Po ukončení reakce se methylenchlorid oddestiluje. Teplota v nádobě se udržuje pod 25 °C. Krystalická suspenze se destiluje na objem přibližně 230 ml v přítomnosti IPA a výsledná suspenze se míchá alespoň po dobu jedné hodiny při teplotě 20 až 22 °C. Pevná látka se odfiltruje za vakua, filtrační koláč se promyje systémem IPA/voda (4:1, 25 ml) a suší se ve vakuu při teplotě 40 °C na konstantní hmotnost 12,8 g (74 % teorie) žádaného sulfonu v podobě krystalické pevné látky.

Příklad 37

Příprava olefinu obecného vzorce 19

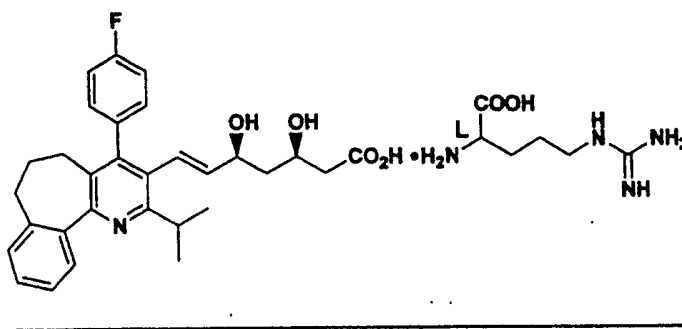


Tříhrdlá baňka o obsahu 250 ml, propláchnutá dusíkem, se naplní derivátem pyridinu obecného vzorce 18 podle příkladu 35 (5,0 g, 13,9 mmol), sulfonem obecného vzorce 16 podle příkladu 36 (6,92 g, 15,3 mmol) a tetrahydrofuranem (75 ml). Míchaný roztok se ochladí na teplotu v rozmezí -74 až -78 °C. Pomalu se přidává roztok lithiumbis(trimethylilylamid)u (15,3 ml, 15,3 mmol) v tetrahydrofuranu za udržování teploty v roz-

mezí -70 až -78 °C. Po ukončeném přidávání zásady se reakční směs ohřeje během přibližně 15 minut na přibližně -45 °C. Reakce míchané reakční směsi se ukončí při teplotě -70 °C pomalým přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (7,5 ml) a vody (38 ml). Lázeň suchého ledu se odstaví a roztok se zahřeje na teplotu 20 až 25 °C z reakční směsi. Přidá se ethylacetát (50 ml), směs se míchá a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2x38 ml), solankou (25 ml) a zkoncentruje se na objem 50 ml. Přidá se acetonitril (50 ml) a roztok se zkoncentruje na objem 50 ml. Tento postup se opakuje. Do horkého roztoku (60 až 70 °C) se pomalu přidává voda (přibližně 5 až 6 ml) až do zakalení. Řídká suspenze se udržuje 30 minut na vysoké teplotě, pak se několik hodin chladí za míchání. Produkt se odfiltruje, koláč se promyje směsí 5:1 acetonitrilu a vody a usuší se za získání 7,5 g (91 % teorie) žádané sloučeniny v podobě bílé krystalické látky.

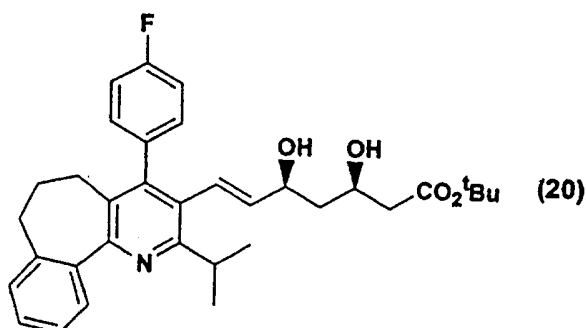
Příklad 38

Příprava konečné sloučeniny jako argininové soli obecného vzorce Ib⁹

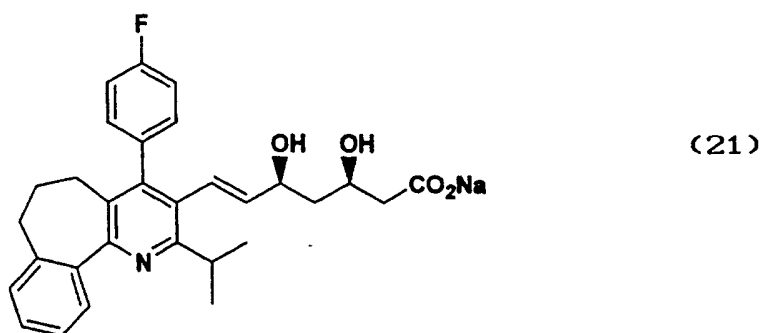


Do třílitrové baňky s kulatým dnem opatřené mechanickým míchadlem, teploměrem a přepážkou se vnese transolefin obecného vzorce 19 podle příkladu 37 (92,0 g, 157 mmol) a tetrahydrofuran (600 ml) při teplotě okolí. Za míchání se přidá do výsledného čirého žlutého roztoku 6N kyselina chlorovodíková

(vodná, 74,6 ml, 447 mmol) při teplotě okolí za vytvoření sloučeniny obecného vzorce 20

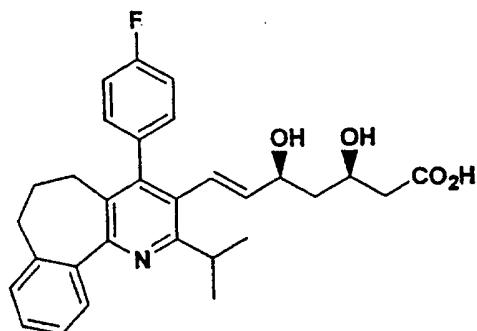


Reakční směs se míchá 5 až 6 hodin, přidá se 2N vodný roztoku hydroxidu sodného (389 ml, 777 mmol) za vzniku světle žluté suspenze. V míchání se pokračuje při teplotě okolí až do ukončení reakce (zmýdelnění sloučeniny obecného vzorce 20) podle průběžného sledování chromatografií HPLC. Tetrahydrofuran se odpaří na rotační odparce při teplotě přibližně 45 °C. Bílá suspenze se zředí 1000 ml vody a extrahuje se methyl-terc-butyloetherem (MTBE) (2x230 ml). Po oddělení vrstvy MTBE se vodná vrstva obsahující sloučeninu obecného vzorce 21



převede do pětilitrové baňky s kulatým dnem, opatřené mechanickým míchadlem, teploměrem a přepáškou. Při udržování teploty <25 °C se přidává do vodné vrstvy 1N vodná kyselina chlorovodíková až do dosažení hodnoty pH 6,94. Pak se do vodné vrstvy přidá 330 ml ethylacetátu s dalším přidáváním 1N kyseliny chlorovodíkové až do hodnoty pH 2,82. Po oddělení a uchování ethylacetátové vrstvy se vodná vrstva extrahuje ethylacetátem (3x300 ml). Spojené ethylacetátové vrstvy obsahující kyselinu

obecného vzorce Ib⁸ podle vynálezu



(Ib⁸)

(schéma 6)

se promyje 50% solankou (265 ml), solankou (427 ml), oddělí se a smísí se se suspenzí L-argininu (27,4 g, 157 mmol) ve směsi ethanolu (276 ml) a vody (138 ml). Směs se odpaří k suchu za sníženého tlaku a při teplotě v rozmezí přibližně 45 až 50 °C. Do výsledné bílé pevné látky se přidá ethylacetát (450 ml), ethanol (316 ml) a voda (145 ml) a bílé suspenze se ohřeje na teplotu 50 °C. Přidá se další voda (36,7 ml) k rozpuštění všech pevných látek při teplotě 56 °C a do horkého roztoku se přidá 1720 ml ethylacetátu k zahájení krystalizace. Bílá suspenze se míchá 1,5 hodiny při teplotě 50 °C a 13 hodin při teplotě místnosti. Po odfiltrování se krystalická pevná látka promyje 143 ml směsi ethylacetátu (200 ml) ethanolu (12 ml) a vody (6 ml) a suší se ve vakuu 24 hodin při teplotě v rozmezí 40 až 50 °C. Žádaná sloučenina se získá jako bílá pevná látka ve množství 78,9 g (75,7 % teorie). $[\alpha]^{25}_D = +23,0$ (C 0,31, CH₃CN:H₂O, objemově 1:1).

¹H NMR (CD₃OD): δ 7,74 (dd, J=2,5 Hz, J'=1,0 Hz, 1H), 7,41 (dt, J=7,0 Hz, J'=6,1 Hz, 1H), 7,37 (dt, J=7,3 Hz, J'=1,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=15,4 Hz, J'=7,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J=7,0 Hz, 2H), 6,45 (d, J=16,5 Hz, 1H), 5,43 (dd, J=16,5 Hz, J'=6,5 Hz, 1H), 4,24 (q, J=6,5 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,62 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,16 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,8 Hz, 6H), 1,31 (m, 1H).

29.11.02

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 180,1; 174,7; 164,5; 163,1; 162,5;
158,7; 157,8; 149,1; 141,9; 141,0; 140,8; 136,4; 132,6;
132,3; 131,6; 130,5; 130,1; 129,7; 129,2; 127,6; 126,6;
116,3; 116,0; 71,5; 68,0; 55,6; 45,0; 41,9; 34,2; 33,1;
32,2; 29,6; 27,7; 25,8; 22,5.

MS: calc'd for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_6$ ($\text{M}^+ + \text{H}$) 490 a. 175, found
490 and 175.

IR (KBr): 3341, 3200, 3070, 2960, 2934, 2860, 1670,
1629, 1602, 1580, 1509, 1465, 1450, 1397, 1357, 1221,
842, 766, 740 cm^{-1} .

Anal. Calc'd for $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_6$: C, 65,14, H, 6,98, N, 10,55.
Found C, 65,15, H, 6,97, N, 10,53.

Průmyslová využitelnost

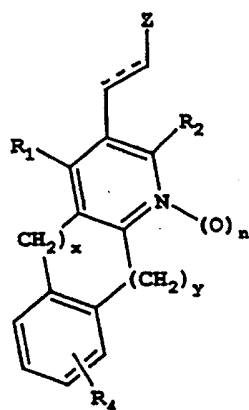
Inhibitory enzymu 3-hydroxy-3-methylglutarylkoenzym A reduktá-
za jakožto hypocholesterolemická a hypolipidemická činidla pro
výrobu farmaceutických prostředků ke snižování hladiny choles-
terolu v krevním séru a pro úpravy hladiny lipidů v krevním
séru.

JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLUČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VSELENA ZELENÝ ŠVORČIK KALENSKÝ
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Halkova 2
Česká republika

PATENTOVÉ NÁROKY

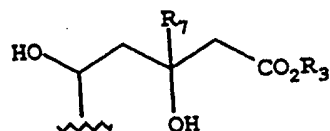
1. Sloučeniny obecného vzorce I



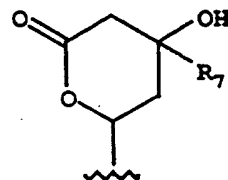
(I)

kde znamená

Z skupinu obecného vzorce



nebo



n 0 nebo 1,

x 0, 1, 2, 3 nebo 4,

y 0, 1, 2, 3 nebo 4,

za podmínky, že alespoň jeden z indexů x a y neznámá nulu,

a popřípadě jeden nebo několik atomů uhlíku skupiny $(CH_2)_x$ a/nebo $(CH_2)_y$ může vytvářet tříčlennou až sedmičlennou spirocyklickou skupinu,

R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu alkylovou, arylalkylovou,

cykloalkylovou, alkenylovou, cykloalkenylovou, arylovou, heteroarylovou nebo cykloheteroalkylovou,

R³ atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R⁴ atom vodíku, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, hydroxylovou, alkylovou, alkoxy skupinu, alkanoylamino skupinu, aroylamino skupinu nebo kyanoskupinu,

R⁷ atom vodíku nebo skupinu nižší alkylovou,

- - - jednoduchou nebo dvojnou vazbu (která může být cis nebo trans

a její farmaceuticky přijatelné soli, přičemž když R³ znamená atom vodíku, její estery, její prodrogové estery a její všechny stereoizomery.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde - - - znamená dvojnou vazbu, která je trans.

3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

R² skupinu alkylovou, cykloalkylovou nebo arylovou,

R⁴ atom vodíku,

n nulu

x 3,

y nulu a

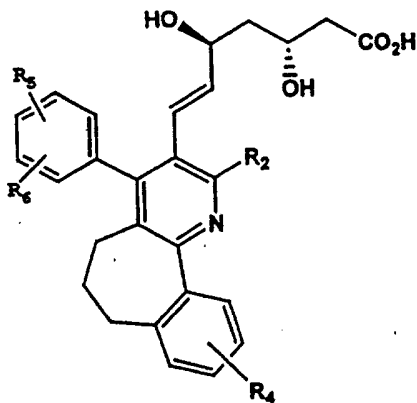
- - - dvojnou vazbu trans,

ve formě volné kyseliny nebo soli s alkalickým kovem, s kovem alkalické zeminy nebo s aminokyselinou.

4. Sloučenina podle nároku 3 obecného vzorce I, kde znamená R¹ 4-fluorfenylovou, 4-fluor-3-methylfenylovou nebo 3,5-dimet-

hylyfenylovou skupinu, a R^2 skupinu isopropylovou, terc-butylovou nebo cyklopropylovou.

5. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce



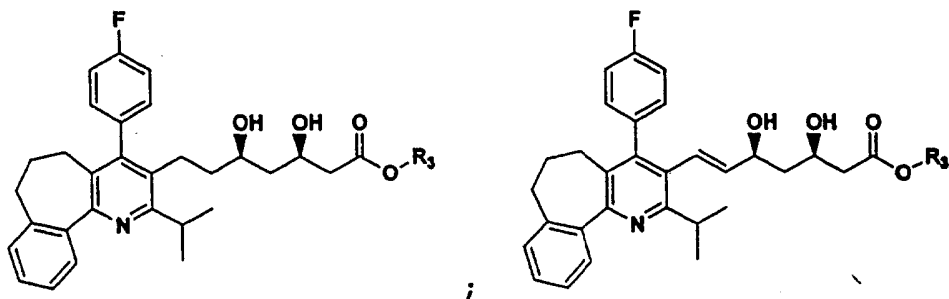
kde znamená

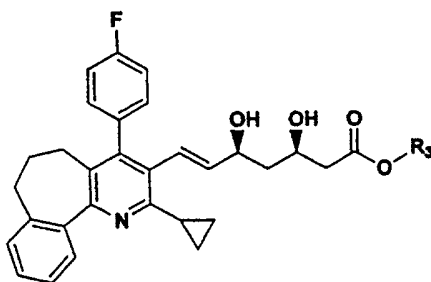
R^5 a R^6 na sobě nezávisle atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu,

R^2 skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou,

nebo její sůl s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zemi-
ny nebo s aminokyselinou nebo adiční sůl s kyselinou přes py-
ridin odpovídajícího δ laktonu.

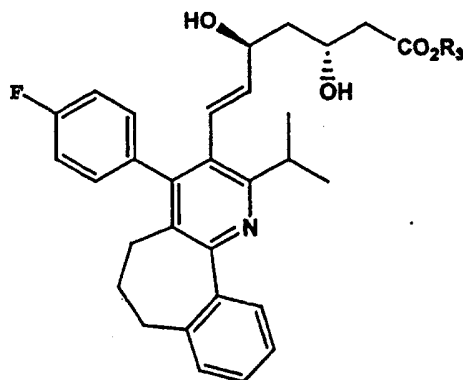
6. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce





kde znamená R^3 atom vodíku, nebo její sůl s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo s aminokyselinou nebo jinou farmaceuticky přijatelnou sůl nebo její vnitřní lakton ve formě soli vápenaté, soli sodné nebo argininové soli.

7. Sloučenina obecného vzorce



kde znamená R^3 atom vodíku, nebo její sůl s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo s aminokyselinou nebo její vnitřní lakton ve formě soli vápenaté, soli sodné nebo argininové soli.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje inhibitor HMG CoA reduktázy podle nároku 1 a jedno nebo několik hypolipidemických činidel nebo činidel

snižujících lipid nebo lipidických činidel nebo činidel upravujících lipid, a/nebo jedno nebo několik jiných typů terapeutických činidel, jako jsou například činidla antidiabetická, proti obezitě, proti hypertenzi, inhibitory agregace krevních destiček, činidla proti demenci, proti Alzheimerově nemoci, proti osteoporóze, a/nebo terapeutická činidla nahrazující hormony, a/nebo jiná kardiovaskulární činidla včetně činidel proti angině, proti arytmií, proti ateroskleróze, protizánětlivých, protideštičkových, protiartritických, proti selhání srdce, dále jako jsou činidla protirakovinová, protiinfekční, nahrazující hormony, růstové hormonální sekretagogy, selektivní androgenové receptorové modulátory a/nebo činidla upravující imunitu.

10. Kombinovaný farmaceutický prostředek podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že používané hypolipidemické činidlo nebo činidlo snižující lipid nebo jiné lipidické činidlo nebo činidlo upravující lipid, nebo antiaterosklerotické činidlo zahrnuje jeden, dva, tři několik čímidel ze souboru zahrnujícího MTP inhibitory, inhibitory HMG CoA reduktázy, inhibitory skvalensyntetázy, deriváty fibrové kyseliny, PPAR α agonisty, PPAR α /gamma agonisty s dvojím účinkem, PPAR δ agonisty, inhibitory ACAT, inhibitory lipoxxygenázy, inhibitory absorpce cholesterolu, inhibitory kotransporteru systému ileal Na^+ /žlučová kyselina, nadregulátory LDL receptorové aktivity, inhibitory cholesterylesterového transferového proteinu, sekvestranty kyseliny žlučové a/nebo kyseliny nikotinové a jejich deriváty, inhibitory ATP citrátové lyázy, fytoestrogenové sloučeniny, HDL nadregulátor, promotry LDL katabolizmu, antioxidanty, PLA-2 inhibitory, antihomocysteinová činidla, inhibitory HMG-CoA syntházy, inhibitory lanosteroldemythylázy nebo činidla sterolregulující vázající protein I, přičemž popřípadě používaným antidiabetickým činidlem je jedno, dvě, tři nebo několik antidiabetických činidel nebo antihyperglykemických činidel včetně inzulinových sekretagogů nebo

inzulinových sensitizerů, které mohou zahrnovat biguanidy, sulfonylmočoviny, inhibitory PTP 1 B, inhibitory aldoseduktázy, inhibitory glukosidázy, agonisty PPAR gama, agonisty PPAR α , antagonisty nebo agonisty PPAR δ , inhibitory α P2, agonisty PPAR α /gama s dvojitým účinkem, inhibitory dipeptidylpeptidázy IV (DP4), inhibitory SGLT2, inhibitory glykogenfosforylázy a/nebo meglitinidy, jakož také inzulin, a/nebo glukagonu podobný peptid-1 (GLP-1) nebo jejich mimetika,

příčemž popřípadě používaným jiným typem terapeutického činidla je jedno, dvě, tři nebo několik antiobesitních činidel včetně β 3 adrenergického agonistu, inhibitoru lipázy, serotoninového (a dopaminového) inhibitoru reabsorpce, inhibitoru α P2, thyroideální receptorové β drogy, anorektického činidla, inhibitoru PTP-1B, CCKA agonistu, antagonistu neuropeptidu Y, agonistu melanocortin-4-receptoru, modulator PPAR, kterým je agonist PPAR gama, agonist PPAR α a/nebo antagonisty PPAR δ , inhibitoru leptinu jako je leptinový receptorový aktivátor, nadregulátor nebo činidlo navozující oxidaci mastných kyselin,

příčemž popřípadě používaným činidlem upravujícím lipid je činidlo ze souboru zahrnujícího MTP inhibitor, inhibitor HMG CoA reductázy, inhibitor skvalensyntetázy, derivát kyseliny fibrované, nadregulatory LDL receptorové aktivity, inhibitor lipoxygenázy, ACAT inhibitor a jiným lipidovým činidlem je inhibitor cholesterylestertransferového proteinu,

příčemž antihypertenzivním činidlem jsou inhibitor ACE, antagonist angiotensin II receptoru, NEP inhibitor, NEP/ACE inhibitor, blokátor vápníkového kanálku, antagonist T-kanálového vápníku, β -adrenergický blokátor, diuretika, α -adrenergický blokátor, receptorový antagonist s dvojitým účinkem DARA, droga na poruchy srdeční.

11. Kombinovaný farmaceutický prostředek podle nároku 10,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že

antidiabetickým činidlem jsou jeden, dva, tři nebo několik činidel ze souboru zahrnujícího metformin, glyburid, glimepirid, glipirid, glipizid, chlorpropamid, gliclazid, acarbose, miglitol, pioglitazon, troglitazon, rosiglitazon, inzulin, Gl-262570, isaglitazon, JTT-501, NN-2344, L-895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinid, nateglinid, KAD1129, AR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 a/nebo NVP-DPP-728A,

činidlem proti obezitě je orlistat, ATL-962, AJ9677, LT750355, CP331648, sibutramin, topiramát, axokin, dexamfetamin, fentermin, fenylpropanolamin a/nebo mazindol, P57 nebo CP-644673 (Pfizer),

lipid upravujícím činidlem je pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fenofibrát, gemfibrozil, clofibrát, avasimibe, TS-962, MD-700, cholestagel, niacin a/nebo LY295427,

antihypertenziivním činidlem je ACE inhibitor, kterým je captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, chinapril, benazepril, fentiapril, ramipril nebo moexipril,

NEP/ACE inhibitorem je omapatrilát, gemopatrilát nebo CGS 30440,

antagonistem angiotenzin II receptoru je irbesartan, losartan, nebo valsartan,

amlodipinbesylát, prazosinhydrochlorid, verapamil, nifedipin, nadolol, propranolol nebo clonidinhydrochlorid, carvediol, atenolol, hydrochlorthiazid, torasemid, furosemid, spironolakton nebo indapamid,

inhibitorem agregace destiček je aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, ifetroban, abciximab, tirofiban, eptifibatid nebo anagrelid,

jiným terapeutickým činidlem je činidlo proti Alzheimerově nemoci nebo činidlo proti demenci, kterými jsou tacrinhydrochlorid (Cognex^R), donepezil (Aricept^R), inhibitor gama-sekretázy, inhibitor β -sekretázy, a/nebo antihypertenziivní činidlo,

čínidlem proti osteoporóze je hormon parathyroid, bisfosfonát, alendronat, agonist receptoru vápníku, agonist progestinového receptoru, terapeutickým čínidlem nahrazujícím hormon je selektivní estrogenový receptorový modulátor SERM, inhibitor tyrosinkinázy, selektivní androgenový receptorový modulátor, antiarytmickým čínidlem je β -blokátor nebo blokátor vápníkového kanálku nebo α -adrenergický blokátor, koenzym Q sub. 10, čínidlo, které nadreguluje typ III endotheliálních buněk syntázu kyseliny dusičné, chondoprotektivní sloučeninou je polysulfátovaný glykosaminoglykan PSGAG, glukosamin, chondroitinsulfát CS, hyaluronová kyselina HA, pentosanpolysulfát PPS, doxycyklin nebo minocyklin, inhibitor cyklooxygenázy (COX)-2, kterým je Celebrex (Searle) nebo Vioxx (Merck) nebo antagonist glykoproteinového IIa/IIIb receptoru, inhibitor reabsorpce 5-HT, růstový hormonový sekretagog, antiaterosklerotické čínidlo, antiinfekční čínidlo nebo čínidlo potlačující imunitu pro použití při transplantacích nebo antineoplastické čínidlo.

12. Kombinovaný farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor HMG CoA reduktázy je ve směsi s ACE inhibitorem nebo s NEP/ACE inhibitorem.

13. Kombinovaný farmaceutický prostředek podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitor HMG CoA reduktázy je ve směsi s ACE inhibitorem, kterým je ramipril, inhibitor HMG CoA reduktázy je ve směsi s NEP/ACE inhibitorem, kterým je omapatrilat nebo gemopatrilat,

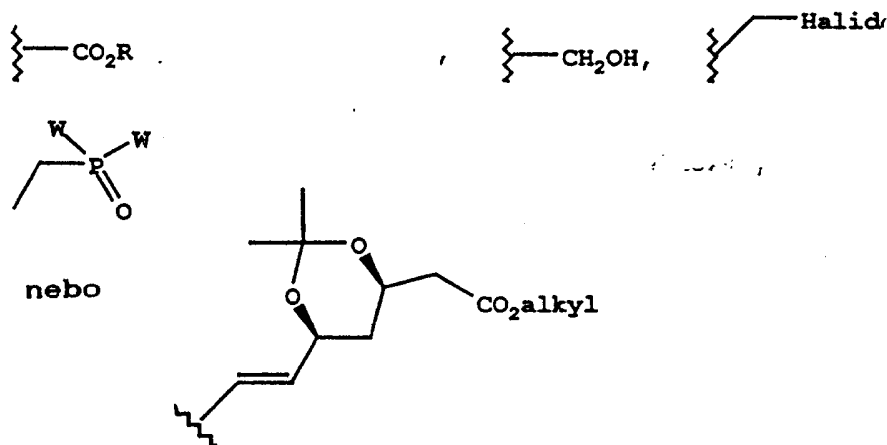
inhibitor HMG CoA reduktázy je ve směsi s inhibitorem agregace destiček.

14. Kombinovaný farmaceutický prostředek podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že inhibitorem agregace destiček je clopidogrel nebo aspirin nebo směs clopidogrelu a aspirinu.

15. Způsob inhibice biosyntézy cholesterolu nebo snížení hladiny cholesterolu v krevním séru a/nebo úpravy hladiny cholesterolu v krevním séru, jako je snižování LDL cholesterolu a/nebo zvyšování HDL cholesterolu nebo ošetřování dyslipidemie, smíšené dyslipidemie, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypo α -lipoproteinemie, LDL struktury B, LDL struktury A, hyperlipoproteinemie nebo hypertriglyceridemie a dalších odchylek apolipoproteinového metabolismu B, nebo snižování hladin Lp(a), nebo léčení nebo prevence ostatních cholesterolem ovlivněných chorob, nebo léčení nebo prevence nebo zvrácení progresu aterosklerózy, nebo prevence nebo léčení Alzheimerovy nemoci, nebo prevence nebo léčení osteoporózy a/nebo osteopenie, nebo snižování zánětlivých markerů, jako je C-reaktivní protein, nebo prevence nebo léčení žilných zánětů nízkého stupně, nebo prevence nebo léčení mrtvice, nebo prevence nebo léčení demence, nebo prevence a léčení koronární choroby srdeční (včetně primární a sekundární prevence infarktu myokardu), nebo prevence nebo léčení stabilní a nestabilní anginy, nebo primární prevence koronárních příhod, nebo sekundární prevence kardiovaskulárních příhod, nebo prevence nebo léčení chorob periferních žil, prevence nebo léčení chorob periferních arterií, nebo prevence nebo léčení akutního vaskulárního syndromu, nebo prevence nebo snižování rizik při podstoupení myokardiálních revaskularizačních procedur, nebo prevence nebo léčení mikrovaskulárních chorob, jako je nefropatie, neuropatie, retinopatie a nefrotický syndrom nebo prevence nebo léčení hypertenze, prevence a léčení diabetu typu I,

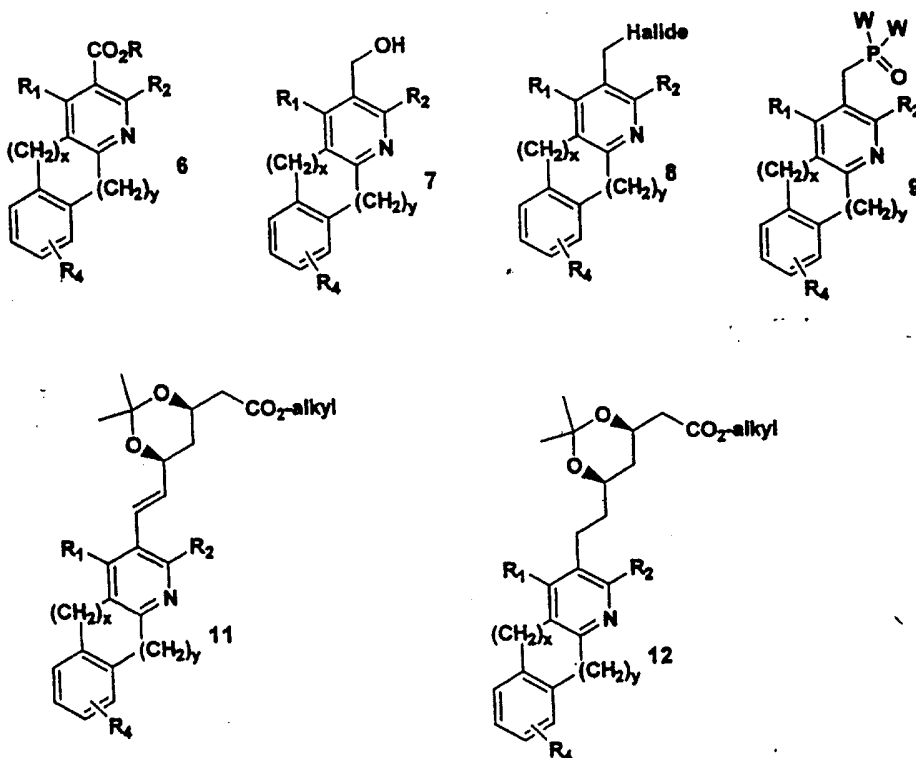
16. Způsob pro léčení chorob souvisejících s cholesterolem, léčení diabetu a příbuzných chorob, kardiovaskulárních chorob, cerebrovaskulárních chorob, vyznačující se tím, že se savcům, kteří takové ošetření, potřebují podávají terapeuticky účinné množství kombinací sloučenin obecného vzorce I a hypolipidemické činidlo a/nebo lipid upravující činidlo a/nebo antidiabetické činidlo a/nebo kardiovaskulární činidlo, cerebrovaskulární činidlo a/nebo jiný typ terapeutického prostředku.

kde znamená R^1 a R^2 na sobě nezávisle skupinu alkylovou, aryl-alkylovou, cykloalkylovou, alkenylovou, cykloalkenylovou, arylovou, heteroarylovou nebo cykloheteroalkylovou a Q znamená skupinu vzorce



kde znamená R alkylovou skupinu a W skupinu arylovou, alkylovou nebo alkoxy skupinu.

18. Sloučenina podle nároku 17 obecného vzorce



kde znamená R alkylovou skupinu a W skupinu arylovou, alkylovou nebo alkoxy skupinu.

JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETECKA ZELENÝ ŠVORČIK KALENSKÝ
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika