

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.01.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.01.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/264645**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.12.2003**
(Věstník č. 12/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US02/01195**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/058696**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 2038

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/397

A 61 P 3/06

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Původce:

Davis Harry R., Berkeley Heights, NJ, US;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Řešení se týká prostředku pro léčení nebo prevenci sitosterolemie u savců. Způsob spočívá v tom, že se podává účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu nebo jeho prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu tohoto prekursoru nebo směs uvedených látek.

Farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci sitosterolemie. Prostředek obsahuje alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů a popřípadě účinné množství alespoň jedné látky typu žlučových kyselin nebo jiné látky, snižující koncentraci lipidů.

Dosavadní stav techniky

Sitosterolemie je genetická porucha ukládání lipidů, která je charakterizována zvýšenou koncentrací sitosterolu a dalších rostlinných sterolů v krevní plasmě a v jiných tkáních vzhledem ke zvýšenému neselektivnímu vstřebávání sterolů ve střevech a sníženému odstraňování těchto látek v játrech. Jednotlivci se sitosterolemií mohou mít jednu nebo větší počet následujících zjevných poruch: xanthomy na šlachách nebo pod kůží, záněty kloubů, hemolytické záchvaty, urychlenou atherosklerózu a infarkty myokardu, tyto lidé mají také zvýšenou úmrtnost v mladším věku vzhledem k rozsáhlé atheroskleróze koronárních cév, jak je popsáno v publikaci Nguyễn a další, Regulation of cholesterol biosynthesis in sitosterolemia: effects of lovastatin, cholestyramine, and dietary sterol restriction, sv. 32, Journal of Lipid Research, s. 1941-1948, 1991.

Sitosterolemií je možno potlačovat sekvestrujícími látkami typu žlučových kyselin, jako je cholestyramin, colesvelamhydrochlorid a colestipol, tyto látky však mají tendenci vyvolávat zácpu, takže nemocný se brání jejich aplikaci. Látky, sekvestrující žlučové kyseliny jsou

převážně nerozpustné aniontoměničové pryskyřice, schopné vázat žlučové kyseliny ve střevech a přerušující enteroheptický oběh žlučových kyselin, čímž dochází ke zvýšení vylučování steroidů ve výkalech. Použití látek, schopných sekvestrovat žlučové kyseliny, je žádoucí vzhledem k jejich nesystemickému způsobu účinku. Tyto látky mohou také snižovat koncentraci cholesterolu v játrech a podporovat syntézu apo B/E (LDL) receptorů, schopných vázat LDL z krevní plasmy, čímž může dojít k dalšímu snížení koncentrace cholesterolu v krevním oběhu.

Uvedený stav je možno upravit také chirurgickým vytvořením ileálního bypassu a selektivní plasmaferézou lipoproteiny s nízkou hustotou, tyto postupy jsou však pro nemocného velmi nepříjemné.

Je tedy zřejmé, že by bylo zapotřebí nalézt výhodnější způsob léčení cytosterolemie, jímž by bylo možno snížit koncentraci sterolů v krevní plasmě a ve tkáních a dosáhnout inhibice souvisejících škodlivých účinků. Bylo by také zapotřebí nalézt způsob léčení, jímž by bylo možno dosáhnout snížení koncentrace sterolů, odlišných od cholesterolu, například fytosterolů a 5 α -stanolů v krevní plasmě nebo v jiných tkáních.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří farmaceutický prostředek pro prevenci nebo léčení sitosterolemie, který obsahuje alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo prekursor alespoň jednoho

inhibitoru vstřebávání sterolů nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát nebo směs těchto látek.

Vynález se týká také způsobu léčení nebo prevence sitosterolemie, postup spočívá v tom, že se podává:

1. účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu nebo prekursoru alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu nebo směs těchto látek a
2. účinné množství alespoň jedné látky, sekvestrující žlučové kyseliny nebo alespoň jedné další látky, snižující koncentraci lipidů.

Podle dalšího provedení se vynález týká způsobu léčení nebo prevence sitosterolemie, postup spočívá v tom, že se podává: 1. účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu nebo jeho prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu tohoto prekursoru nebo směsi těchto látek a 2. alespoň jeden inhibitor biosyntézy sterolů.

Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci sitosterolemie tedy obsahuje účinné množství svrchu uvedeného prostředku nebo kombinace svrchu uvedených prostředků spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Podle dalšího provedení se vynález týká způsobu snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, například fytosterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáni, postup spočívá v tom, že se savcům podává účinné množství alespoň jednoho

prostředku, obsahujícího účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu nebo jejich prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu tohoto prekursoru nebo směsi těchto látek.

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká způsobu snižování koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních, postup spočívá v tom, že se savcům se sitosterolemií podává účinné množství alespoň jednoho prostředku s obsahem účinného množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu těchto látek nebo jejich prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu alespoň jednoho prekursoru inhibitoru vstřebávání sterolu nebo inhibitoru vstřebávání stanolu nebo směsi těchto látek.

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká způsobu léčení cévních onemocnění, arteriosklerózy a/nebo atherosklerózy, postup spočívá v tom, že se savcům podává účinné množství alespoň jednoho prostředku s obsahem účinného množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu těchto látek nebo jejich prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu alespoň jednoho prekursoru inhibitoru vstřebávání sterolu nebo inhibitoru vstřebávání stanolu nebo směsi těchto látek ke snížení koncentrace alespoň

jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo tkáních.

Podle dalšího provedení se vynález týká způsobu prevence nebo snížení rizika kardiovaskulární příhody, postup spočívá v tom, že se savcům podává účinné množství alespoň jednoho prostředku s obsahem účinného množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu těchto látek nebo jejich prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu alespoň jednoho prekursoru inhibitoru vstřebávání sterolu nebo inhibitoru vstřebávání stanolu nebo směsi těchto látek ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo tkáních.

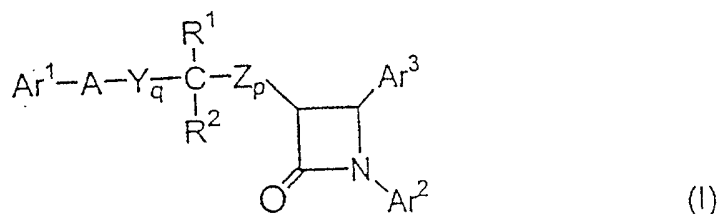
Podle dalšího možného provedení se vynález týká způsobu prevence nebo snížení rizika kardiovaskulární příhody, při tomto postupu se podává účinné množství alespoň jednoho svrchu popsaného prostředku ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních, přičemž jde o savce bez zjevného onemocnění koronárních cév před počátkem podávání.

Vynález se tedy týká způsobů, farmaceutických prostředků a farmaceutických kombinací pro léčení a prevenci sitosterolemie a stavů nebo příznaků, spojených se sitosterolemií, tak jak byly svrchu uvedeny. Vynález se rovněž týká způsobů, farmaceutických prostředků a kombinací pro snížení koncentrace sterolů, odlišných od cholesterolu, například fytosterolů a/nebo 5α -stanolu nebo směsí těchto

látek v krevní plasmě nebo ve tkáních u savců pro léčení a/nebo prevenci cévních chorobných stavů nebo onemocnění, jako jsou záněty cév, arterioskleróza, atheroskleróza, hypercholesterolemie a sitosterolemie, srdeční a cévní příhody, mrtvice a/nebo obezita.

Vhodné prostředky obsahují jeden nebo větší počet inhibitorů vstřebávání sterolů a/nebo inhibitorů vstřebávání stanolu, tak jak jsou vyjádřeny dále uvedenými obecnými vzorci I až XI.

Podle jednoho provedení se vynález týká jednoho nebo většího počtu inhibitorů vstřebávání sterolů a/nebo stanolu obecného vzorce I



nebo isomerů těchto sloučenin, nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů těchto látek nebo jejich isomerů, nebo prekursorů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich isomerů, solí nebo solvátů, kde
 Ar^1 znamená R^3 -substituovaný aryl,
 Ar^2 znamená R^4 -substituovaný aryl,
 Ar^3 znamená R^5 -substituovaný aryl,
 Y a Z se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-nížší alkyl})-$,
 A znamená $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_2-$,
 R^1 se volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,

R^2 se volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl a aryl nebo R^1 a R^2 společně tvoří $=O$,
 q znamená 1, 2 nebo 3,
 p znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,
 R^5 znamená 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -nižší alkyl, $-NR^6SO_2$ -aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}$ -alkyl, $-S(O)_{0-2}$ -aryl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogen, m-halogen, o-nižší alkyl, m-nižší alkyl, $-(\text{nižší alkylen})-COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$, R^3 a R^4 nezávisle znamenají 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané ze skupiny R^5 , atom vodíku, p-nižší alkyl, aryl, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogen,
 R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a aryl-substituovaný nižší alkyl a
 R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo aryl-substituovaný nižší alkyl.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou ty látky, v nichž Ar^1 znamená R^3 -substituovaný fenyl, zvláště $(4-R^3)$ -substituovaný fenyl. Ar^2 s výhodou znamená R^4 -substituovaný fenyl, zvláště $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^3 s výhodou znamená R^5 -substituovaný fenyl, zvláště $(4-R^5)$ -substituovaný fenyl. Výhodné jsou zvláště monosubstituované skupiny.

Y a Z s výhodou znamenají $-CH_2-$. R^2 s výhodou znamená atom vodíku. R^1 s výhodou znamená $-OR^6$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo skupinu, snadno metabolizovatelnou na hydroxylovou skupinu, například některou ze svrchu uvedených skupin $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$. Výhodné jsou také ty látky, kde R^1 a R^2 společně tvoří $=O$.

Součet q a p je s výhodou 1 nebo 2 a zvláště 1. Výhodné jsou sloučeniny, v nichž p znamená 0 a $q = 1$. Velmi výhodné jsou ty látky, v nichž p znamená 0, $q = 1$, Y znamená $-\text{CH}_2-$ a R^1 znamená $-\text{OR}^6$, zvláště výhodným významem pro R^6 je atom vodíku.

Další výhodnou skupinu sloučenin tvoří ty látky, v nichž Ar^1 znamená R^3 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl.

Výhodné jsou také ty látky, v nichž Ar^1 znamená R^3 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl, součet p a q je 1 nebo 2, zvláště 1. Velmi výhodné jsou ty látky, v nichž Ar^1 znamená R^3 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl, p znamená 0 a $q = 1$.

A s výhodou znamená $-\text{O}-$.

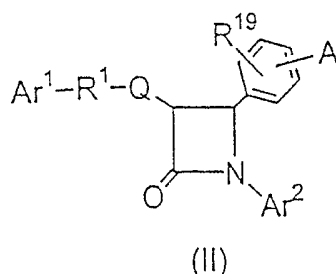
R^3 s výhodou znamená $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -alkyl, $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ -aryl, NO_2 nebo atom halogenu. Výhodným významem pro R^3 je atom halogenu, zvláště fluoru nebo chloru.

R^4 s výhodou znamená atom vodíku, nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$ nebo atom halogenu, přičemž R^6 a R^7 s výhodou nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl a R^9 s výhodou znamená nižší alkyl. Výhodným významem pro R^4 je atom vodíku nebo atom halogenu, zvláště fluoru nebo chloru.

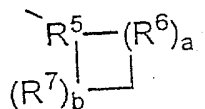
R^5 s výhodou znamená $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$,

$-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-(\text{nižší alkylen})-\text{COOR}^6$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, kde R^6 a R^7 s výhodou nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl a R^9 s výhodou znamená nižší alkyl. Výhodným významem pro R^5 je $-\text{OR}^6$, $-(\text{nižší alkylen})-\text{COOR}^6$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$, přičemž R^6 s výhodou znamená atom vodíku nebo nižší alkyl.

Podle dalšího provedení vynálezu je možno vyjádřit inhibitory vstřebávání sterolů a/nebo inhibitory vstřebávání stanolu obecným vzorcem II



zahrnutý jsou také isomery sloučenin obecného vzorce II, jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty isomerů sloučenin obecného vzorce II nebo prekursorů sloučenin obecného vzorce II a jejich isomery, soli nebo solváty, kde A se volí ze skupiny R^2 -substituovaný heterocykloalkyl, R^2 -substituovaný heteroaryl, R^2 -substituovaný heterocykloalkyl, kondenzovaný s benzenovým kruhem a R^2 -substituovaný heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem, Ar^1 znamená aryl nebo R^3 -substituovaný aryl, Ar^2 znamená aryl nebo R^4 -substituovaný aryl, Q znamená chemickou vazbu nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidinonového kruhu spiroskupinu obecného vzorce



R^1 se volí ze skupiny

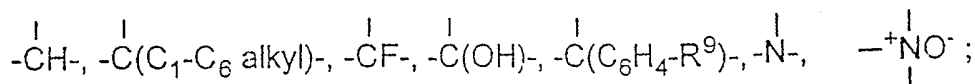
$-(\text{CH}_2)_q-$, kde q znamená 2 až 6 za předpokladu, že v případě, že Q tvoří spirokruh, může q znamenat také 0 nebo 1,

$-(\text{CH}_2)_e\text{-G-}(\text{CH}_2)_r-$, kde G znamená $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenylenovou skupinu, $-\text{NR}^8-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e znamená 0 až 5 a r znamená 0 až 5 za předpokladu, že $e + r = 1$ až 6,

$-(\text{C}2\text{-C}6\text{alkenylen})-$ a

$-(\text{CH}_2)_f\text{-V-}(\text{CH}_2)_g-$, kde V znamená $\text{C}3\text{-C}6\text{cykloalkylenovou}$ skupinu, f znamená 1 až 5 a g znamená 0 až 5 za předpokladu, že $f + g = 1$ až 6,

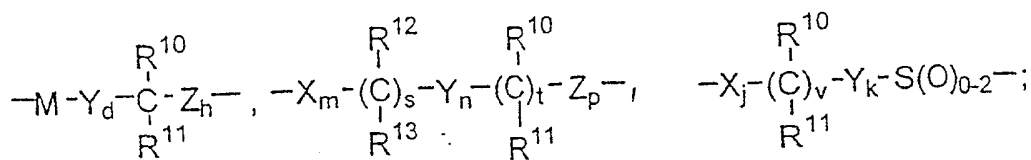
R^5 znamená



R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}1\text{-C}6\text{alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di-C}1\text{-C}6\text{alkyl})$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{C}(\text{C}1\text{-C}6\text{alkyl})=\text{CH}-$ nebo tvoří R^5 se sousedícím R^6 nebo se sousedícím R^7 skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}1\text{-C}6\text{alkyl})-$,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0 a za předpokladu, že v případě, že R^6 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}(\text{C}1\text{-C}6\text{alkyl})=\text{CH}-$, pak $a = 1$ a za předpokladu, že v případě, že R^7 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}(\text{C}1\text{-C}6\text{alkyl})=\text{CH}-$, pak $b = 1$ a za dalšího předpokladu, že v případě, že $a = 2$ nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^6 stejné nebo odlišné a za předpokladu, že v případě, že b znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^7 stejné nebo odlišné,

přičemž v případě, že Q znamená chemickou vazbu, může R^1 znamenat také



M znamená -O-, -S-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

X, Y a Z nezávisle znamenají některou ze skupin -CH₂-,

-CH(C1-C6alkyl)- a -C(di-C1-C6alkyl),

R^{10} a R^{12} se nezávisle volí ze skupin -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴,

-O(CO)OR¹⁶ a -O(CO)NR¹⁴R¹⁵,

R^{11} a R^{13} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C1-C6alkyl a aryl nebo tvoří R^{10} a R^{11} skupinu =O, nebo

tvoří R^{12} a R^{13} skupinu =O,

d znamená 1, 2 nebo 3,

h znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

s znamená 0 nebo 1, t znamená 0 nebo 1, m, n a p nezávisle

znamenají 0 až 4 za předpokladu, že alespoň 1 ze symbolů s

a t znamená 1 a součet m, n, p, s a t je 1 až 6, za

předpokladu, že v případě, že p = 0 a t = 1, pak součet m,

s a n znamená 1 až 5 a za předpokladu, že v případě, že p =

0 a s = 1, pak součet m, t a s je 1 až 5,

v znamená 0 nebo 1,

j a k nezávisle znamenají 1 až 5 za předpokladu, že součet

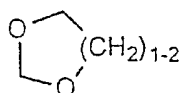
j, k a v je 1 až 5,

R² znamená 1 až 3 substituenty na atomu uhlíku v kruhu,

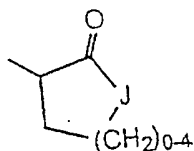
vybrané ze skupiny atom vodíku, C1-C10alkyl, C2-C10alkenyl,

C2-C10alkinyl, C3-C6cykloalkyl, C3-C6cykloalkenyl,

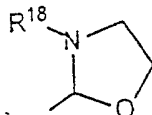
R^{17} -substituovaný aryl, R^{17} -substituovaný benzyl,
 R^{17} -substituovanou benzyloxyskupinu, R^{17} -substituovanou
 aryloxyskupinu, atom halogenu, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}C1-C6alkylen-$,
 $NR^{14}R^{15}C(O)C1-C6alkylen-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH ,
 $C1-C6alkoxyskupina$, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxy $C1-C6alkyl$,
 $C1-C6alkoxyC1-C6alkyl$, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ a
 $-C1-C6alkylenCOOR^{14}$, v případě, že R^2 znamená substituent na
 heterocykloalkylovém kruhu, má uvedený význam, nebo znamená
 $=O$ nebo



a v případě, že R^2 znamená substituent na substituovatelném
 atomu dusíku v kruhu, jde o atom vodíku, $C1-C6alkyl$, aryl,
 $C1-C6alkoxyskupinu$, aryloxyskupinu, $C1-C6alkylkarbonyl$,
 arylkarbonyl, hydroxyskupinu, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



nebo



kde J znamená $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ nebo $-CH_2-$,

R^3 a R^4 se nezávisle volí ze skupiny 1 až 3 substituentů,
 nezávisle vybraných ze skupiny $C1-C6alkyl$, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$,
 $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$,
 $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$,
 $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$,
 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-C1-C6alkylen-COOR^{14}$,
 $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a atom halogenu,
 R^8 znamená atom vodíku, $C1-C6alkyl$, aryl $C1-C6alkyl$, $-C(O)R^{14}$
 nebo $-COOR^{14}$,

R^9 a R^{17} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, nezávisle
 vybrané ze skupiny atom vodíku, $C1-C6alkyl$,
 $C1-C6alkoxyskupina$, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH a atom
 halogenu,

R^{14} a R^{15} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,
 $C1-C6alkyl$, aryl a arylsubstituovaný $C1-C6alkyl$,

R^{16} znamená C1-C6alkyl, aryl nebo R^{17} -substituovaný aryl,
 R^{18} znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl a
 R^{19} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo
 C1-C6alkoxyskupinu.

V obecném vzorci II znamená A s výhodou
 R^2 -substituovaný, 6-členný heterocykloalkylový kruh,
 obsahující 1 nebo 2 atomy dusíku. Výhodnými
 heterocykloalkylovými kruhy jsou piperidinyl, piperazinyl a
 morfolinyl. Kruh A je s výhodou spojen s fenylovým kruhem
 atomem dusíku v kruhu. Výhodnými substituenty R^2 jsou atom
 vodíku a nižší alkyl, R^{19} s výhodou znamená atom vodíku.

Ar^2 s výhodou znamená fenyl nebo R^4 -fenyl, zvláště
 ($R-R^4$)-substituovaný fenyl. Výhodným významem pro R^4 je
 nižší alkokyskupina, zvláště methoxyskupina a atom
 halogenu, zvláště fluoru.

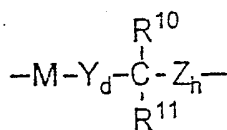
Ar^1 s výhodou znamená fenyl nebo R^3 -substituovaný
 fenyl, zvláště ($R-R^3$)-substituovaný fenyl.

Existuje několik výhodných významů pro kombinaci
 $-R^1-Q-$:

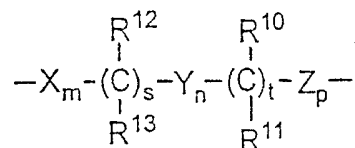
Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená nižší alkylenovou, s
 výhodou propylenovou skupinu,

Q znamená spiroskupinu ve svrchu uvedeném významu, v níž R^6
 a R^7 s výhodou znamenají ethylenové skupiny a R^5 znamená
 $-\overset{|}{\text{CH}}-$ nebo $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$.

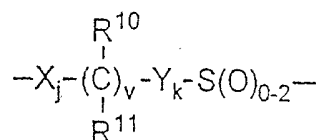
Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená skupinu



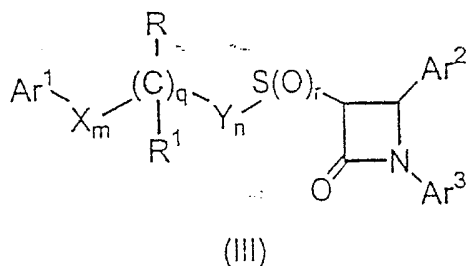
Q znamená chemickou vazbu a R¹ znamená skupinu



Q znamená chemickou vazbu a R¹ znamená skupinu



Podle dalšího provedení vynálezu se inhibitory vstřebávání sterolů a/nebo inhibitory vstřebávání stanolu volí ze sloučenin obecného vzorce III



nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce III, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce III nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin

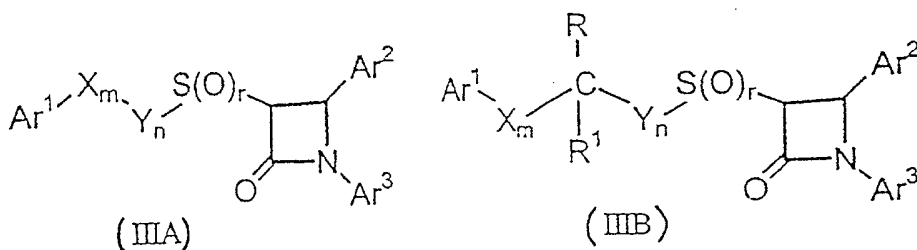
25.07.03

obecného vzorce III nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

Ar¹ znamená aryl, R¹⁰-substituovaný aryl nebo heteroaryl,
 Ar² znamená aryl nebo R⁴-substituovaný aryl,
 Ar³ znamená aryl nebo R⁵-substituovaný aryl,
 X a Y se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CH(nižší alkyl)- a -C(nižší alkyl)-,
 R znamená -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ nebo -O(CO)NR⁶R⁷,
 R¹ znamená atom vodíku, nižší alkyl nebo aryl nebo
 R a R¹ společně tvoří =O,
 q znamená 0 nebo 1,
 r znamená 0, 1 nebo 2,
 m a n nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet m, n a q znamená 1, 2, 3, 4 nebo 5,
 R⁴ znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹,
 -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹,
 -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷,
 -S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷,
 -(nižší alkylen)-COOR⁶ a -CH=CH-COOR⁶-,
 R⁵ znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷,
 -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹,
 -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -S(O)₀₋₂R⁹,
 -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -CF₃-, -CN, -NO₂, atom halogenu, -(nižší alkylen)-COOR⁶ a -CH=CH-COOR⁶-,
 R⁶, R⁷ a R⁸ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a arylsubstituovaný nižší alkyl,
 R⁹ znamená nižší alkyl, aryl nebo arylsubstituovaný nižší alkyl a
 R¹⁰ znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹,
 -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹,

$-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3-$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, atom halogenu.

Do vzorce III spadají dvě výhodné struktury. Ve vzorci IIIA znamená q 0 a zbývající obecné symboly mají svrchu uvedených význam, ve vzorci IIIB znamená q 1 a zbývající obecné symboly mají svrchu uvedený význam



R^4 , R^5 a R^{10} s výhodou znamenají 1 až 3 nezávisle zvolené substituenty ve svrchu uvedeném významu. Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce III, v nichž Ar^1 znamená fenyl, R^{10} -substituovaný fenyl nebo thienyl, zvláště $(4-\text{R}^{10})$ -substituovaný fenyl nebo thienyl. Ar^2 s výhodou znamená 4-substituovaný fenyl, zvláště $(4-\text{R}^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^3 s výhodou znamená fenyl nebo R^5 -substituovaný fenyl, zvláště $(4-\text{R}^5)$ -substituovaný fenyl. V případě, že Ar^1 znamená R^{10} -substituovaný fenyl, pak R^{10} s výhodou znamená atom halogenu, zvláště fluoru. V případě, že Ar^2 znamená R^4 -substituovaný fenyl, znamená R^4 s výhodou skupinu $-\text{OR}^6$, v níž R^6 s výhodou znamená atom vodíku nebo nižší alkyl. V případě, že Ar^3 znamená 5-substituovaný fenyl, znamená R^5 s výhodou atom halogenu, zvláště fluoru. Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce III, v nichž Ar^1 znamená fenyl, 4-fluorfenyl nebo thienyl, Ar^2

znamená 4-(alkoxy nebo hydroxy)fenyl a R^3 znamená fenyl nebo 4-fluorfenyl.

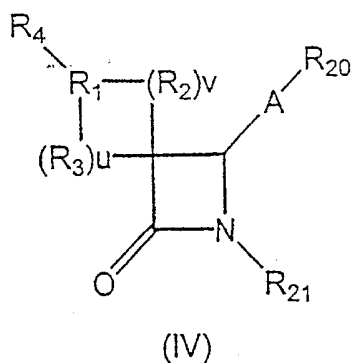
X a Y s výhodou znamenají skupinu $-\text{CH}_2-$. Součet m , n a q je s výhodou 2, 3, nebo 4, zvláště 2. V případě, že $q = 1$, znamená n s výhodou 1 až 5.

Výhodné významy pro X, Y, Ar^1 , Ar^2 a Ar^3 jsou stejné pro obecné vzorce IIIA i IIIB.

Ve sloučeninách vzorce IIIA je součet m a n s výhodou 2, 3 nebo 4, zvláště 2. Výhodné jsou také ty sloučeniny, v nichž součet m a n je 2 a r znamená 0 nebo 1.

Ve sloučeninách obecného vzorce IIIB je součet m a n s výhodou 1, 2 nebo 3 a zvláště 1. Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž $m = 0$ a n znamená 1. R^1 s výhodou znamená atom vodíku a R s výhodou znamená $-\text{OR}^6$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo skupinu, snadno metabolizovatelnou na hydroxyskupinu, může jít například o svrchu uvedené skupiny $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, nebo mohou skupiny R a R^1 společně tvořit $=\text{O}$.

Podle dalšího provedení je možno inhibitory vstřebávání sterolů a/nebo inhibitory vstřebávání stanolu, použitelné v prostředcích podle vynálezu nebo ve farmaceutických kombinacích volit ze sloučenin obecného vzorce IV



nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce IV, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce IV nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce IV nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

R_1 znamená

$-\text{CH}-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{nižší alkyl})-$, $-\overset{|}{\text{C}}\text{F}-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_5)-$,
 $-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_{15})-$, $-\overset{|}{\text{N}}-$ nebo $-\overset{|}{\text{NO}}^+$,

R_2 a R_3 se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di-nižší alkyl})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{C}(\text{nižší alkyl})=\text{CH}-$ nebo R_1 tvoří spolu se sousední skupinou R_2 nebo se sousední skupinou R_3 skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{C-nižší alkylovou}$ skupinu,

u a v znamenají nezávisle 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0, za předpokladu, že v případě, že R_2 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C-nižší alkyl}=\text{CH}-$, pak v znamená 1,

v případě, že R_3 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C-nižší alkyl}=\text{CH}-$, pak u znamená 1,

v případě, že v znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R_2 stejné nebo odlišné a

v případě, že u znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R_3 stejné nebo odlišné,

R_4 se volí ze skupin

$\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, kde $m = 0, 1, 2, 3, 4$ nebo 5,

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, kde $q = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6,

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kde Z znamená $-O-$, $-C(O)-$, fenylenovou skupinu, $-N(R_8)-$ nebo $-S(O)_{0-2}-$, kde e znamená 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 a r znamená 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet $e + r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6,

B-C2-C6alkenyleneová skupina,

B-C4-C6alkadienyleneová skupina,

$B-(CH_2)_t-Z-C2-C6alkenyleneová$ skupina, kde Z má svrchu uvedený význam a t znamená 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že součet t a počtu uhlíkových atomů v alkenyleneovém řetězci je 2, 3, 4, 5 nebo 6,

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde V znamená C3-C6cykloalkyleneovou skupinu, f znamená 1, 2, 3, 4, nebo 5 a g znamená 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet $f + g = 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6,

$B-(CH_2)_t-V-C2-C6alkenyleneová$ skupina nebo

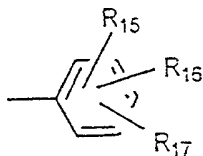
$B-C2-C6alkenylene-V-(CH_2)_t-$, kde V a t mají svrchu uvedený význam za předpokladu, že součet t a počtu uhlíkových atomů v alkenyleneovém řetězci je 2, 3, 4, 5 nebo 6,

$B-(CH_2)_a-Z(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kde Z a V mají svrchu uvedený význam a a , b a d nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 za předpokladu, že součet a , b a d je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 nebo

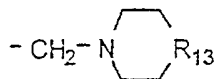
$T-(CH_2)_s-$, kde T znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku a s znamená 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, nebo

R_1 a R_4 společně tvoří skupinu $B-CH=C-$,

B znamená indanyl, indenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, heteroaryl nebo W-substituovaný heteroaryl, kde heteroaryl se volí ze skupiny pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl a furanyl a v případě heteroarylových skupin, obsahujících atomy dusíku i jejich N-oxidy, nebo



W znamená 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxykupina, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxykupina, alkoxykarbonylalkoxykupina, nižší alkoxyiminonižší alkyl, nižší alkandioyl, nižší alkylnižšíalkandioyl, allyloxyskupina, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzyl, R_7 -benzyl, benzyloxyskupina, R_7 -benzyloxyskupina, fenoxyskupina, R_7 -fenoxyskupina, dioxolanyl, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylen, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenyloxyskupina, OH , atom halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8$, terc.butyldimethylsilyloxymethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$, nižší alkylen- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ nižší alkylenyloxyskupina, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ nižší alkylenyloxyskupina a



v případě substituce na atomech uhlíku v kruhu, substituenty na atomu dusíku heteroarylového kruhu se volí ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, OH , $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší-alkylenová skupina, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenyloxyskupina, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ a

2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl,

R_7 znamená 1 až 3 skupiny, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, OH a atom halogenu,

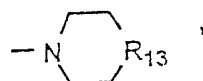
R_8 a R_9 nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl,

R_{10} znamená nižší alkyl, fenyl, R_7 -fenyl, benzyl nebo

R_7 -benzyl,

R_{11} znamená OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R_7 -fenyl nebo R_7 -benzyl,

R_{12} znamená atom vodíku, OH, alkoxy skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, skupinu



$-N(R_8)(R_9)$, nižší alkyl, fenyl nebo R_7 -fenyl,

R_{13} znamená $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{nižší alkyl})-$ nebo $-NC(O)R_{19}$,

R_{15} , R_{16} a R_{17} se nezávisle volí z atomu vodíku a skupin, definovaných pro W nebo R_{15} znamená atom vodíku a R_{16} a R_{17} tvoří společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány dioxolanylový kruh,

R_{19} znamená atom vodíku, nižší alkyl, fenyl nebo nižší alkylfenyl a

R_{20} a R_{21} se nezávisle volí ze skupiny fenyl, W-substituovaný fenyl, naftyl, W-substituovaný naftyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl, heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem, W-substituovaný heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem a cyklopropyl, přičemž heteroaryl má svrchu uvedený význam.

Jednou z výhodných skupin sloučenin obecného vzorce IV tvoří sloučeniny, v nichž R_{21} znamená fenyl, W-substituovaný fenyl, indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaftyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, chinolyl nebo cyklopropyl, kde W znamená nižší alkyl, nižší alkoxy skupinu, OH, atom halogenu, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -nižší alkyl, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, $-OCF_3$, $-CH=C(O)R_{12}$ nebo

terc.butyldimethylsilyloxyskupina, kde R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} a R_{19} mají význam, uvedený v obecném vzorci IV. V případě, že W znamená 2 nebo 3 substituenty, mohou tyto substituenty být stejné nebo odlišné.

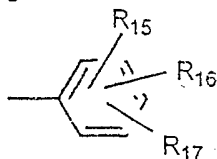
Další skupinu výhodných sloučenin vzorce IV tvoří ty látky, v nichž R_{20} znamená fenyl nebo W-substituovaný fenyl, přičemž výhodné významy W jsou uvedeny svrchu u symbolu R_{21} .

Velmi výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce IV, v nichž R_{20} znamená fenyl nebo W-substituovaný fenyl a R_{21} znamená fenyl, W-substituovaný fenyl, indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaftyl, pyridin, pyrazinyl, pyrimidinyl, chinolyl nebo cyklopropyl, přičemž W znamená nižší alkyl, nižší alkoxyskupinu, OH, atom halogenu, $-N(R_8)(R_9)$, $-NHC(O)OR_{10}$, $-NHC(O)R_{10}$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -nižší alkyl, $-COOR_{19}$, $-CON(R_8)(R_9)$, $-COR_{12}$, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, $-CH=CHC(O)R_{12}$, $-OCF_3$ nebo terc.butyldimethylsilyloxyskupinu, přičemž v případě, že W znamená 2 nebo 3 substituenty, mohou být tyto substituenty stejné nebo odlišné, R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} a R_{19} mají význam, uvedený u obecného vzorce IV.

Výhodné jsou také ty sloučeniny obecného vzorce IV, v nichž R_1 znamená skupinu $\overset{|}{-CH-}$ nebo $\overset{|}{-C(OH)-}$.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce IV tvoří ty látky, v nichž R_2 a R_3 znamenají $-CH_2-$ a součet $u + v = 2, 3$, nebo 4, zvláště výhodné jsou látky, v nichž $u = v = 2$.

R_4 s výhodou znamená $B-(CH_2)_q-$ nebo $B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kde B, Z, q, e a r mají svrchu uvedený význam. B s výhodou znamená skupinu



kde R_{16} a R_{17} znamenají atomy vodíku a R_{15} s výhodou znamená H, OH, nižší alkokyskupinu, zvláště methoxyskupinu nebo atom halogenu, zvláště chloru.

S výhodou Z znamená $-O-$, e znamená 0 a r znamená 0.

S výhodou znamená q celé číslo 0 až 2.

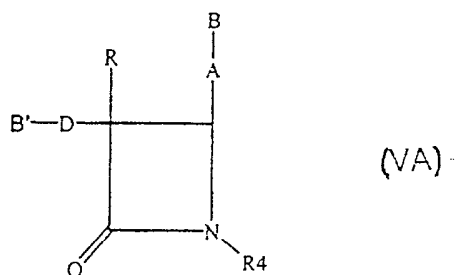
R_{20} s výhodou znamená fenyl nebo W-substituovaný fenyl.

Výhodnými substituenty W pro skupiny ve významu R_{20} jsou nižší alkokyskupina, zvláště methoxyskupina a ethoxyskupina, OH, a $-C(O)R_{12}$, kde R_{12} s výhodou znamená nižší alkokyskupinu.

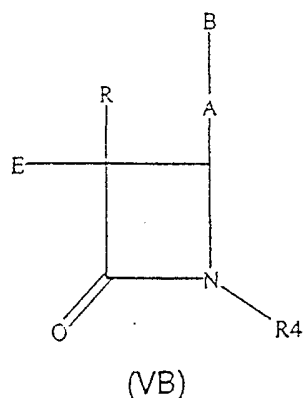
Výhodným významem pro R_{21} je fenyl, popřípadě substituovaný nižší alkokyskupinou a F-fenyl.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce IV, v nichž R_1 znamená skupinu $-CH-$ nebo $-C(OH)-$, R_2 a R_3 znamenají skupinu $-CH_2-$, $u = v = 2$, R_4 znamená $B-(CH_2)_q-$, kde B znamená fenyl, popřípadě substituovaný nižší alkokyskupinou nebo atom chloru, q znamená 0 až 2, R_{20} znamená fenyl, OH-fenyl, fenyl, substituovaný nižší alkokyskupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou a R_{21} znamená fenyl, popřípadě substituovaný nižší alkokyskupinou nebo F-fenyl.

Podle dalšího provedení vynálezu se jeden nebo větší počet inhibitorů vstřebávání sterolů a/nebo inhibitorů vstřebávání stanolu pro prostředky podle vynálezu nebo farmaceutické kombinace podle vynálezu volí ze sloučenin obecného vzorce VA nebo VB



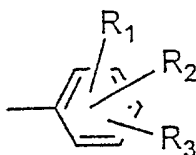
a



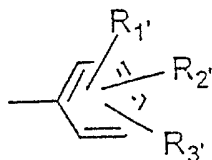
nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce VA a VB, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VA a VB nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce VA a VB nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

A znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ nebo $-(\text{CH}_2)_p-$, kde p znamená 0, 1, nebo 2,

B znamená



B' znamená



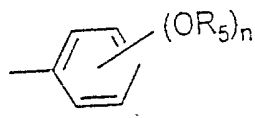
D znamená $-(CH_2)_mC(O)-$ nebo $-(CH_2)_q-$, kde m znamená 1, 2, 3 nebo 4 a q znamená 2, 3, nebo 4,

E znamená C_{10} až C_{20} alkyl, nebo $-C(O)-(C_9 \text{ až } C_{19})$, kde alkyl má přímý nebo rozvětvený řetězec a je nasycený nebo obsahuje jednu nebo větší počet dvojných vazeb,

R znamená atom vodíku, C1-C15alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasycený nebo obsahující jednu nebo větší počet dvojných vazeb nebo skupinu $B-(CH_2)_r-$, kde r znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' a R_3' se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, karboxylová skupina, NO_2 , NH_2 , OH , atom halogenu, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, $-NHC(O)OR_5$, R_6O_2SNH- a $-S(O)_2NH_2$,

R_4 znamená skupinu



kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_5 znamená nižší alkyl a

R_6 znamená OH , nižší alkyl, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl, kde substituenty jsou 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, karboxylová skupina, NO_2 , NH_2 , OH , atom

25.07.03

halogenu, nižší alkylaminoskupina nebo nižší dialkylaminoskupina.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce VA, v nichž R znamená atom vodíku, nasycený nebo mononenasycený C1-C10alkyl nebo fenyl. Další výhodnou skupinu sloučenin vzorce VA tvoří ty látky, v nichž D znamená propyl, to znamená skupinu $-(CH_2)_q-$, kde q znamená 3. Třetí výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce VA tvoří ty látky, v nichž R_4 znamená p-methoxyfenyl nebo 2,4,6-trimethoxyfenyl. Ještě další výhodnou skupinu sloučenin vzorce VA tvoří látky, v nichž A znamená ethylenovou skupinu nebo chemickou vazbu, to znamená skupinu $-(CH_2)_p-$, v níž $p = 0$. R_1' , R_2' a R_3' s výhodou znamenají atomy vodíku, R_1 s výhodou znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo terc.butoxykarbonylaminoskupinu, R_2 a R_3 znamenají atomy vodíku.

Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce VA, v nichž R_1' , R_2' a R_3' znamenají atomy vodíku, R_1 znamená atom vodíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu, nižší alkoxyskupinu, aminoskupinu nebo terc.butoxykarbonylaminoskupinu a R_2 a R_3 znamenají atomy vodíku, R znamená atom vodíku, ethyl nebo fenyl, d znamená propyl, R_4 znamená p-methoxyfenyl nebo 2,4,6-trimethoxyfenyl a A znamená ethylenovou skupinu nebo chemickou vazbu.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce VA, v nichž B' znamená fenyl jsou shrnuty v následující tabulce:

D	R	A	B	R ₄
-(CH ₂) ₃ -	H	-	p-MeO-fenyl	p-MeO-fenyl
-CH ₂ C(O)-	fenyl	-	fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	-	fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	-	p-OH-fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	ethylen	p-MeO-fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	-	3-MeO-fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	ethyl	-	fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	fenyl	-	fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	ethyl	-	fenyl	2,4,6-tri-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	methyl	-	fenyl	p-MeO-fenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	-	p-NH ₂ -fenyl	p-MeO-fenyl

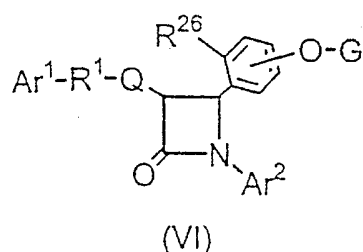
Nejvýhodnější je první z uvedených sloučenin v tabulce, která má absolutní stereochemii (3R,4S).

Výhodnými sloučeninami vzorce VB jsou ty látky, v nichž R znamená atom vodíku, methyl, ethyl, fenyl nebo fenylpropyl. Další skupinu výhodných sloučenin vzorce VB tvoří ty látky, v nichž R₄ znamená p-methoxyfenyl nebo 2,4,6-trimethoxyfenyl. Ještě další skupinu výhodných sloučenin obecného vzorce VB tvoří ty látky, v nichž A znamená ethylenovou skupinu nebo chemickou vazbu. Ještě další skupinu výhodných sloučenin obecného vzorce VB tvoří ty látky, v nichž E znamená decyl, oleoyl nebo 7-Z-hexadecenyl. R₁, R₂ a R₃ s výhodou znamenají atomy vodíku.

Zvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce VB jsou ty látky, v nichž R znamená atom vodíku, methyl, ethyl, fenyl nebo fenylpropyl, R₄ znamená p-methoxyfenyl nebo 2,4,6-trimethoxyfenyl, A znamená ethylenovou skupinu nebo chemickou vazbu, E znamená decyl, oleoyl nebo 7-Z-hexadecenyl a R₁, R₂ a R₃ znamenají atomy vodíku.

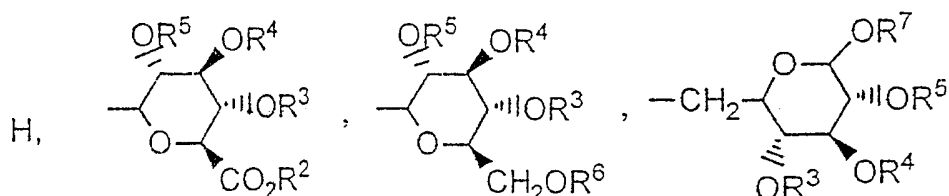
Zvláště výhodnou sloučeninou obecného vzorce VB je sloučenina, v níž E znamená decyl, R znamená atom vodíku, B-A znamená fenyl a R₄ znamená p-methoxyfenyl.

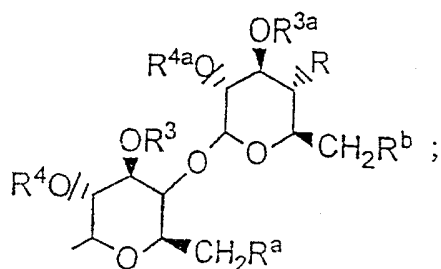
Podle dalšího provedení se jeden nebo větší počet inhibitorů vstřebávání sterolů a/nebo inhibitorů vstřebávání stanolu pro použití v prostředcích podle vynálezu nebo ve farmaceutických kombinacích podle vynálezu volí ze skupiny sloučenin obecného vzorce VI



nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce VI, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VI nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce VI nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

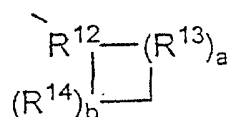
R²⁶ znamená atom vodíku nebo skupinu OG¹,
G a G¹ se nezávisle volí ze skupiny





za předpokladu, že v případě, že R^{26} znamená atom vodíku nebo skupinu OH, pak G má význam, odlišný od atomu vodíku, R, R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, -OH, atom halogenu, -NH₂, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo -W- R^{30} , W se nezávisle volí ze skupiny -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- a -O-C(S)-N(R^{31})-, R^2 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, -C(O)C1-C6alkyl a -C(O)aryl, R^{30} se volí ze skupiny R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný -T-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C2-C4alkenyl, R^{32} -substituovaný-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkyl a R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl, R^{31} se volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl, T se volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl, R^{32} se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl, -OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina, methylenedioxykupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl, C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl, -C(O)-C1-C4alkoxykupina a pyrrolidinylkarbonyl nebo

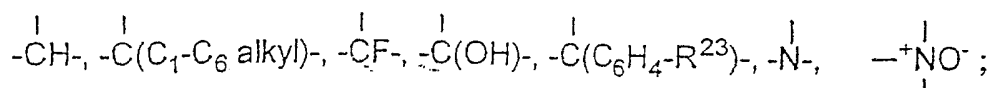
znamená R^{32} kovalentní vazbu a R^{31} , na jehož atom dusíku je R^{32} vázán, tvoří s R^{32} pyrrolidiny, piperidiny, N-methylpiperaziny, indoliny nebo morfoliny nebo C1-C4alkoxykarbonylsubstituovaný pyrrolidiny, piperidiny, N-methylpiperaziny, indoliny nebo morfoliny, Ar^1 znamená aryl nebo R^{10} -substituovaný aryl, Ar^2 znamená aryl nebo R^{11} -substituovaný aryl, Q znamená chemickou vazbu nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu spiroskupinu obecného vzorce



R^1 se volí ze skupiny

- $(CH_2)_q$, kde q znamená 2 až 6 za předpokladu, že v případě, že Q tvoří spirokruh, může q znamenat také 0 nebo 1,
 - $(CH_2)_e$ -E- $(CH_2)_r$, kde E znamená -O-, -C(O)-, fenylenovou skupinu, -NR²²- nebo -S(O)₀₋₂-, e znamená 0 až 5 a r znamená 0 až 5 za předpokladu, že $e + r$ znamená 1 až 6,

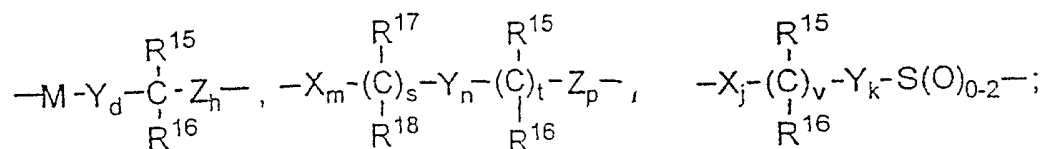
R^{12} znamená



R^{13} a R^{14} se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHC₁-C₆alkyl-, -C(diC₁-C₆alkyl), -CH=CH- a -CC₁-C₆alkyl=CH-, nebo tvoří R^{12} spolu s R^{13} nebo spolu s R^{14} skupinu -CH=CH- nebo -CH=CC₁-C₆alkyl-,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0, přičemž v případě, že R^{13} znamená -CH=CH- nebo -CC₁-C₆alkyl=CH-, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R^{14} znamená -CH=CH- nebo -CC₁-C₆alkyl=CH-, pak $b = 1$ a za předpokladu,

že **a** znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R^{13} mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že **b** znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^{14} stejné nebo odlišné, a v případě, že **Q** znamená chemickou vazbu, může R^1 znamenat také některou ze skupin



M znamená -O-, -S-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

X, **Y** a **Z** se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHCl-C6alkyl- a -CdiCl-C6alkyl-,

R^{10} a R^{11} se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny

-OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰,
-NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹,
-COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹,
-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹,
-CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ a atom halogenu,

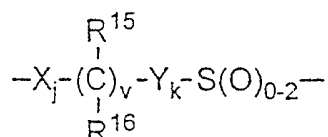
R^{15} a R^{17} se nezávisle volí ze skupiny -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ a -O(CO)NR¹⁹R²⁰,

R^{16} a R^{18} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl a aryl nebo společně tvoří R^{15} a R^{16} nebo R^{17} a R^{18} skupinu =O,

d znamená 1, 2 nebo 3,

h znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

s znamená 0 nebo 1, **t** znamená 0 nebo 1, **m**, **n** a **p** nezávisle znamenají 0 až 4 za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů **s** a **t** znamená 1 a součet **m**, **n**, **p**, **s** a **t** znamená 1 až 6,
za předpokladu, že v případě, že **p** znamená 0 a **t** znamená 1, pak součet **m**, **s** a **n** znamená 1 až 5 a
za předpokladu, že **p** znamená 0 a **s** znamená 1, pak součet, **m**, **t** a **n** znamená 1 až 5,
v znamená 0 nebo 1,
j a **k** nezávisle znamenají 1 až 5 za předpokladu, že součet **j**, **k** a **v** znamená 1 až 5,
a v případě, že **Q** znamená chemickou vazbu a **R¹** znamená skupinu



Ar¹ znamená také pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,
R¹⁹ a **R²⁰** se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,
R²¹ znamená C1-C6alkyl, aryl nebo 24-substituovaný aryl,
R²² znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, -C(O)**R¹⁹** nebo -COOR¹⁹,
R²³ a **R²⁴** nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkoxyskupina, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH a atom halogenu a
R²⁵ znamená H, -OH nebo C1-C6alkoxyskupinu,
Ar² s výhodou znamená fenyl nebo **R¹¹**-fenyl, zvláště (4-**R¹¹**)-substituovaný fenyl. Výhodnými významy pro **R¹¹** jsou nižší alkokyskupina, zvláště methoxyskupina a atom halogenu, zvláště fluoru,

Ar^1 s výhodou znamená fenyl nebo R^{10} -substituovaný fenyl, zvláště (4-R^{10}) -substituovaný fenyl. Výhodným významem pro R^{10} je atom halogenu, zvláště fluoru.

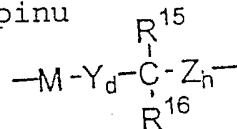
Existuje několik výhodných významů pro kombinaci $-\text{R}^1\text{-Q}-$:

Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená nižší alkylenovou, s výhodou propylenovou skupinu,

Q znamená spiroskupinu ve svrchu uvedeném významu, v níž R^{13} a R^{14} s výhodou znamenají ethylenové skupiny a R^{12} znamená

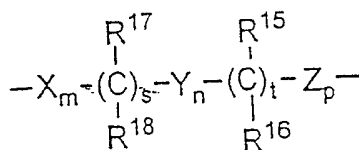
$-\text{CH}-$ nebo $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$ a R^1 znamená $-(\text{CH}_2)_q$, kde $q = 0$ až 6 ,

Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená skupinu



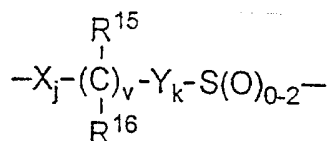
v níž se význam obecných symbolů volí tak, že R^1 znamená $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$,

Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená skupinu



kde se význam obecných symbolů volí tak, že R^1 znamená $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$ a

Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená skupinu

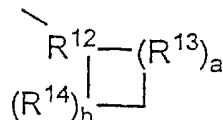


kde se význam obecných symbolů volí tak, že R^1 znamená $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce VI jsou takové látky, v nichž G a G^1 mají svrchu uvedený význam a zbývající obecné symboly mají následující význam:
 Ar^1 znamená fenyl nebo R^{10} -substituovaný fenyl, kde R^{10} znamená atom halogenu,

Ar^2 znamená fenyl nebo R^{11} -fenyl, kde R^{11} znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny C1-C6alkoxy skupina a atom halogenu,

Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená nižší alkylenovou skupinu nebo Q tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidinonového kruhu skupinu

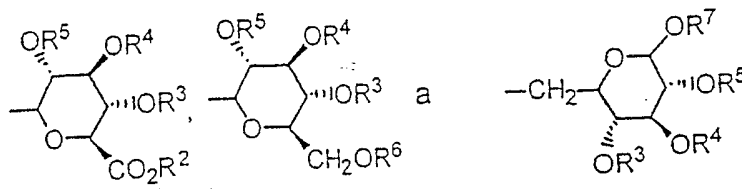


kde R^{13} a R^{14} s výhodou znamenají ethylenové skupiny,

a a b znamenají 1 a R^{12} znamená $-\text{CH}-$ nebo $-\text{C}(\text{OH})-$,

Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2$ nebo Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$.

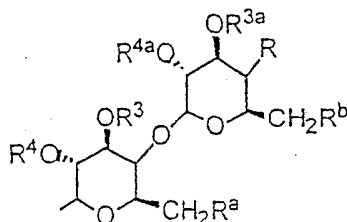
G a G^1 s výhodou značejí skupiny obecného vzorce



kde

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl.

G nebo G^1 s výhodou znamenají skupinu



kde

R^3 , R^{3a} , R^4 a R^{4a} se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl,

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, -OH, atom halogenu, -NH₂, azidoskupina,

C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo -W- R^{30} ,

W se nezávisle volí ze skupiny -O-C(O)- nebo -O-C(O)-NR³¹-, R^{31} znamená atom vodíku a R^{30} znamená C1-C6alkyl,

-C(O)-C1-C4alkoxyC1-C4alkyl, T, T-C1-C6alkyl, kde T je substituován jedním nebo dvěma atomy halogenu, nebo C1-C6alkylovými skupinami.

Výhodné skupiny R^{30} se volí ze skupiny 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 2-methylfenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxykarbonylethyl, thiazol-2-ylmethyl, 2-furyl, 2-methoxykarbonylbutyl a fenyl.

Výhodnými kombinacemi symbolů R , R^a a R^b jsou následující kombinace:

- 1) R , R^a a R^b nezávisle znamenají -OH nebo -O-C(O)-NH- R^{30} , zvláště R^a znamená -OH a R a R^b znamenají -O-C(O)-NH- R^{30} ,

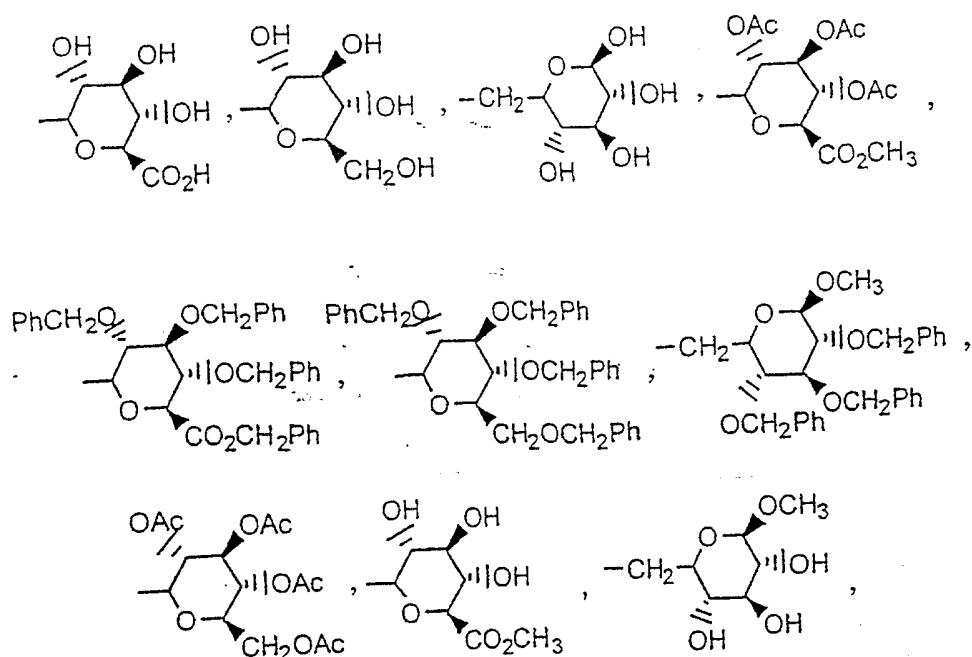
přičemž R^{30} se volí ze svrchu uvedených výhodných substituentů nebo R a R^a znamenají skupiny, $-OH$ a R^b znamená skupinu $-O-C(O)-NH-R^{30}$, kde R^{30} znamená 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl nebo 2,6-dichlorfenyl,

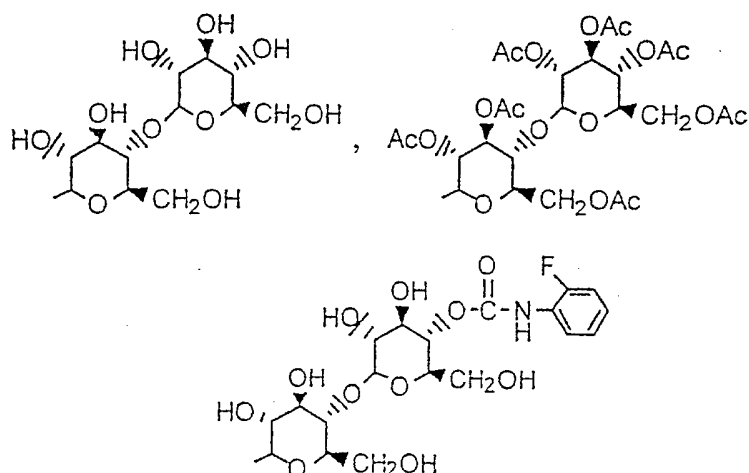
2) R^a znamená $-OH$, atom halogenu, azidoskupinu nebo C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupinu, R^b znamená atom vodíku, atom halogenu, azidoskupinu nebo C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupinu a R znamená $-O-C(O)-NH-R^{30}$, zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž R^a znamená $-OH$, R^b znamená atom vodíku a R^{30} znamená 2-fluorfenyl,

3) R , R^a a R^b nezávisle znamenají $-OH$ nebo $-O-C(O)-R^{30}$, kde R^{30} znamená C1-C6alkyl, T, nebo T, substituovaný jedním až dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami, zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž R znamená $-OH$ a R^a a R^b znamenají $-O-C(O)-R^{30}$, kde R^{30} znamená 2-furyl a

4) R , R^a a R^b nezávisle znamenají $-OH$ nebo atom halogenu. Tři další skupiny výhodných sloučenin tvoří ty látky, v nichž C^1' anomerní oxyskupina je v poloze beta, C^2' anomerní oxyskupina je v poloze beta nebo R je v poloze alfa.

G a G^1 se s výhodou volí ze skupin:

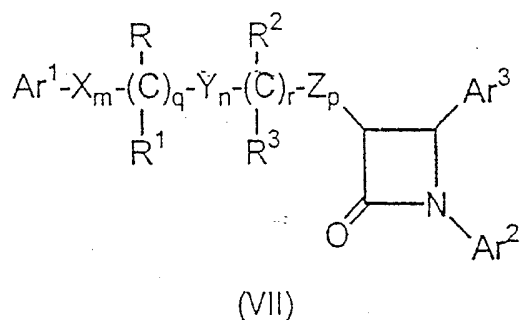




kde Ac znamená acetyl a Ph znamená fenyl.

R^{26} s výhodou znamená atom vodíku nebo OH a zvláště atom vodíku. Substituent $-O-G$ se s výhodou nachází v poloze R fenylového kruhu, na nějž je vázán.

Podle dalšího možného provedení vynálezu se 1 nebo větší počet inhibitorů vstřebávání sterolů a/nebo inhibitorů vstřebávání stanolu pro použití v prostředcích nebo ve farmaceutických kombinacích podle vynálezu volí ze skupiny sloučenin obecného vzorce VII



nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce VII, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VII nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z precursorů sloučenin

obecného vzorce VII nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

Ar^1 a Ar^2 se nezávisle volí ze skupiny aryla a R^4 -substituovaný aryl,

Ar^3 znamená aryl nebo R^5 -substituovaný aryl,

X, Y a Z se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-nížší alkyl})-$,

R a R^2 se nezávisle volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,

R^1 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl a aryl,

q znamená 0 nebo 1, r znamená 0 nebo 1, m, n a p nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3 nebo 4 za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů q a r znamená 1 a součet m, n, p, q a r znamená 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a za předpokladu, že v případě, že p znamená 0 a r znamená 1, pak součet m, q a n znamená, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^4 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{nižší alkylen})-\text{COOR}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6-$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a atom halogenu,

R^5 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, atom halogenu, $-(\text{nižší alkylen})-\text{COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6-$,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a arylsubstituovaný nižší alkyl,

R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo arylsubstituovaný nižší alkyl.

R^4 se s výhodou volí z 1 až 3 nezávisle zvolených substituentů a R^5 se rovněž s výhodou volí z 1 až 3 nezávisle zvolených substituentů.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce VII jsou ty látky, v nichž Ar^1 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl, zvláště výhodně jde o $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^2 s výhodou znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl a zvláště výhodně $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl. Ar^3 s výhodou znamená R^5 -substituovaný fenyl a zvláště $(4-R^5)$ -substituovaný fenyl. V případě, že Ar^1 znamená $(4-R^4)$ -substituovaný fenyl, pak R^4 s výhodou znamená atom halogenu. V případě, že Ar^2 a Ar^3 znamenají R^4 - a R^5 -substituovaný fenyl, pak R^4 s výhodou znamená atom halogenu nebo skupinu $-OR^6$ a R^5 s výhodou znamená skupinu $-OR^6$, kde R^6 znamená nižší alkyl nebo atom vodíku. Zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž Ar^1 a Ar^2 znamenají 4-fluorfenyl a Ar^3 znamená 4-hydroxyfenyl nebo 4-methoxyfenyl.

X , Y a Z s výhodou znamenají $-CH_2-$. R^1 a R^3 s výhodou znamenají atomy vodíku. R a R^2 s výhodou znamenají skupinu $-OR^6$, kde R^6 znamená atom vodíku nebo skupinu, snadno metabolizovatelnou na hydroxyskupinu, například skupinu $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ nebo skupinu $-O(CO)NR^6R^7$ ve svrchu uvedeném významu.

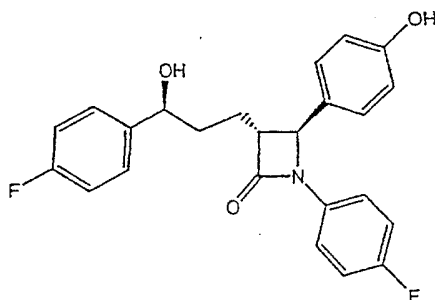
Součet m , n , p , q a r s výhodou znamená 2, 3, nebo 4 a zvláště 3. Výhodné jsou sloučeniny, v nichž m , n a r znamenají 0, q znamená 1 a p znamená 2.

Výhodné jsou také ty sloučeniny obecného vzorce VII, v nichž **p**, **q** a **n** znamenají 0, **r** znamená 1 a **m** znamená 2 nebo 3. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž **m**, **n** a **r** znamenají 0, **q** znamená 1, **p** znamená 2, **Z** znamená $-\text{CH}_2-$ a **R** znamená $-\text{OR}^6$, kde R^6 s výhodou znamená atom vodíku.

Velmi výhodné jsou také ty sloučeniny obecného vzorce VII, v nichž **p**, **q** a **n** znamenají 0, **r** znamená 1, **m** znamená 2, **X** znamená $-\text{CH}_2-$ a R^2 znamená $-\text{OR}^6$, kde R^6 s výhodou znamená atom vodíku.

Další skupinu výhodných sloučenin obecného vzorce VII tvoří ty látky, v nichž Ar^1 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl. Výhodné jsou také ty sloučeniny, v nichž Ar^1 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl a součet **m**, **n**, **p**, **q** a **r** znamená 2, 3 nebo 4, zvláště 3. Velmi výhodné jsou také ty látky, v nichž Ar^1 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl, Ar^2 znamená fenyl nebo R^4 -substituovaný fenyl a Ar^3 znamená R^5 -substituovaný fenyl, **m**, **n** a **r** znamenají 0, **q** znamená 1 a **p** znamená 2 nebo kde **p**, **q** a **n** znamenají 0, **r** znamená 1 a **m** znamená 2 nebo 3.

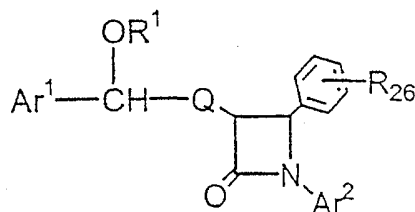
Podle výhodného provedení vynálezu se inhibitor vstřebávání sterolů a/nebo inhibitor vstřebávání stanolu obecného vzorce VII volí ze sloučenin, které je možno vyjádřit vzorcem VIII



(VIII)

výhodné jsou také farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty této látky nebo její prekursorů nebo soli a solváty těchto prekursorů.

Podle dalšího možného provedení se inhibitory vstřebávání sterolů a/nebo inhibitory vstřebávání stanolu pro použití v prostředcích nebo farmaceutických kombinacích podle vynálezu volí ze sloučenin obecného vzorce IX



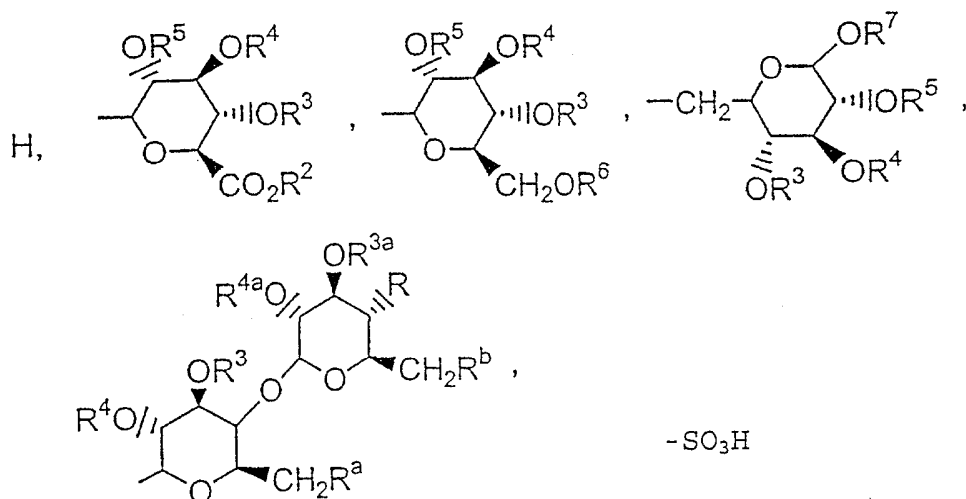
(IX)

nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce IX, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce IX nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce IX nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

R^{26} se volí ze skupiny

- a) OH,
- b) OCH_3 ,
- c) atom fluoru a
- d) atom chloru.

R^1 se volí ze skupiny



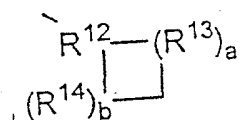
přírodní a nepřírodní aminokyseliny.

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, -OH, atom halogenu, $-NH_2$, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo $-W-R^{30}$, W se nezávisle volí ze skupiny $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ a $-O-C(S)-N(R^{31})-$, R^2 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, $-C(O)C1-C6alkyl$ a $-C(O)aryl$, R^{30} se volí ze skupiny R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný $-T-C1-C6alkyl$, R^{32} -substituovaný-C2-C4alkenyl, R^{32} -substituovaný-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkyl a R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl, R^{31} se volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl,

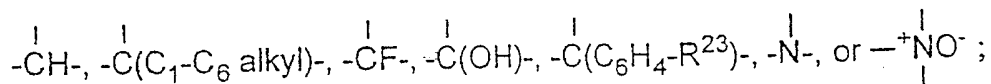
25.07.03

T se volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolylyl, isoxazolylyl, thiazolylyl, isothiazolylyl, benzothiazolylyl, thiadiazolylyl, pyrazolylyl, imidazolylyl a pyridyl,

R^{32} se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl, -OH, fenoxyskupina, $-CF_3$, $-NO_2$, C1-C4alkoxyskupina, methylenedioxyskupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl, C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)-NHC1-C4alkyl$, $-C(O)-N(C1-C4alkyl)_2$, $-C(O)-C1-C4alkyl$, $-C(O)-C1-C4alkoxyskupina$ a pyrrolidinylylkarbonyl nebo znamená R^{32} kovalentní vazbu a R^{31} , na jehož atom dusíku je R^{32} vázán, tvoří s R^{32} pyrrolidinylyl, piperidinylyl, N-methylpiperazinylyl, indolinylyl nebo morfolinylyl nebo C1-C4alkoxykarbonylsubstituovaný pyrrolidinylyl, piperidinylyl, N-methylpiperazinylyl, indolinylyl nebo morfolinylyl, Ar^1 znamená aryl nebo R^{10} -substituovaný aryl, Ar^2 znamená aryl nebo R^{11} -substituovaný aryl, Q znamená $-(CH_2)_q-$, kde q znamená 2 až 6 nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidinonového kruhu spiroskupinu vzorce



R^{12} znamená některou ze skupin



R^{13} a R^{14} se nezávisle volí ze skupiny $-CH_2-$, $-CHC1-C6alkyl-$, $-C(diC1-C6alkyl)$, $-CH=CH-$ a $-CC1-C6alkyl=CH-$, nebo tvoří R^{12} spolu s R^{13} nebo spolu s R^{14} skupinu $-CH=CH-$ nebo $-CH=CC1-C6alkyl-$,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznámají současně 0, přičemž v případě, že R^{13} znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CCl}-\text{C6alkyl}=\text{CH}-$, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R^{14} znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CCl}-\text{C6alkyl}=\text{CH}-$, pak $b = 1$ a za předpokladu, že a znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R^{13} mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že b znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^{14} stejné nebo odlišné, R^{10} a R^{11} se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny C1-C6alkyl,

$-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,
 $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$, $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$,
 $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylene})-\text{COOR}^{19}$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a atom halogenu,

Ar^1 může rovněž znamenat pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,

R^{19} a R^{20} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,

R^{21} znamená C1-C6alkyl, aryl nebo 24-substituovaný aryl,

R^{22} znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ nebo $-\text{COOR}^{19}$,

R^{23} a R^{24} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkoxyskupina, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ a atom halogenu a

R^{25} znamená H, $-\text{OH}$ nebo C1-C6alkoxyskupinu,

Ar^2 s výhodou znamená fenyl nebo R^{11} -fenyl, zvláště $(4-R^{11})-$

-substituovaný fenyl. Výhodnými významy pro R^{11} jsou nižší alkoxykupina, zvláště methoxykupina a atom halogenu, zvláště fluoru,

Ar^1 s výhodou znamená fenyl nebo R^{10} -substituovaný fenyl, zvláště (4- R^{10})-substituovaný fenyl. Výhodným významem pro R^{10} je atom halogenu, zvláště fluoru.

Q s výhodou znamená nižší alkyl nebo spirokupinu ve svrchu uvedeném významu, kde R^{13} a R^{14} s výhodou znamenají ethylenové skupiny a R^{12} znamená $-\dot{C}H-$ nebo $-\dot{C}(OH)-$.

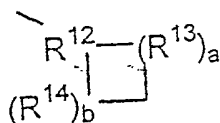
Výhodné sloučeniny obecného vzorce IX jsou tedy ty látky, v nichž R^1 má svrchu uvedený význam a zbývající obecné symboly mají následující významy:

Ar^1 znamená fenyl nebo R^{10} -substituovaný fenyl, v němž R^{10} znamená atom halogenu,

Ar^2 znamená fenyl nebo R^{11} -fenyl, kde R^{11} znamená 1 až 3 substituenty, nezávisle zvolené ze skupiny

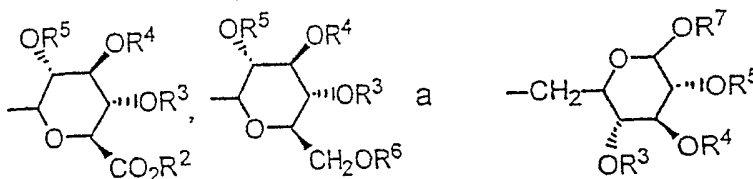
C1-C6alkoxykupina a atom halogenu,

Q znamená nižší alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, přičemž nejvýhodnější je ethyl nebo tvoří Q spolu s atomem uhlíku v poloze 3 azetidinonového kruhu skupinu obecného vzorce



kde R^{13} a R^{14} s výhodou znamenají ethylenové skupiny, a a b znamenají 1 a R^{12} znamená $-\dot{C}H-$ nebo $-\dot{C}(OH)-$.

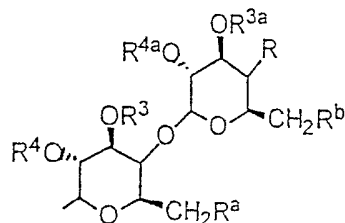
Výhodným významem pro R^1 jsou skupiny



25.07.03

kde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl.

Velmi výhodným významem pro skupinu R^1 je skupina



kde

R^3 , R^{3a} , R^4 a R^{4a} se volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, benzyl a acetyl,

R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, -OH, atom halogenu, -NH₂, azidoskupina,

C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo -W- R^{30} ,

W se nezávisle volí ze skupiny -O-C(O)- nebo -O-C(O)-NR³¹-,

R^{31} znamená atom vodíku a R^{30} znamená C1-C6alkyl,

-C(O)-C1-C4alkoxyC1-C4alkyl, T, T-C1-C6alkyl, kde T je substituován jedním nebo dvěma atomy halogenu, nebo C1-C6alkylovými skupinami.

Výhodné skupiny R^{30} se volí ze skupiny 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2,6-dichlorfenyl, 2-methylfenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxykarbonylethyl, thiazol-2-ylmethyl, 2-furyl, 2-methoxykarbonylbutyl a fenyl.

Výhodnými kombinacemi symbolů R , R^a a R^b jsou následující kombinace:

1) R , R^a a R^b nezávisle znamenají -OH nebo -O-C(O)-NH- R^{30} , zvláště R^a znamená -OH a R a R^b znamenají -O-C(O)-NH- R^{30} , přičemž R^{30} se volí ze svrchu uvedených výhodných

25.07.03

substituentů nebo R a R^a znamenají skupiny, -OH a R^b znamená skupinu -O-C(O)-NH-R³⁰, kde R³⁰ znamená 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl nebo 2,6-dichlorfenyl,

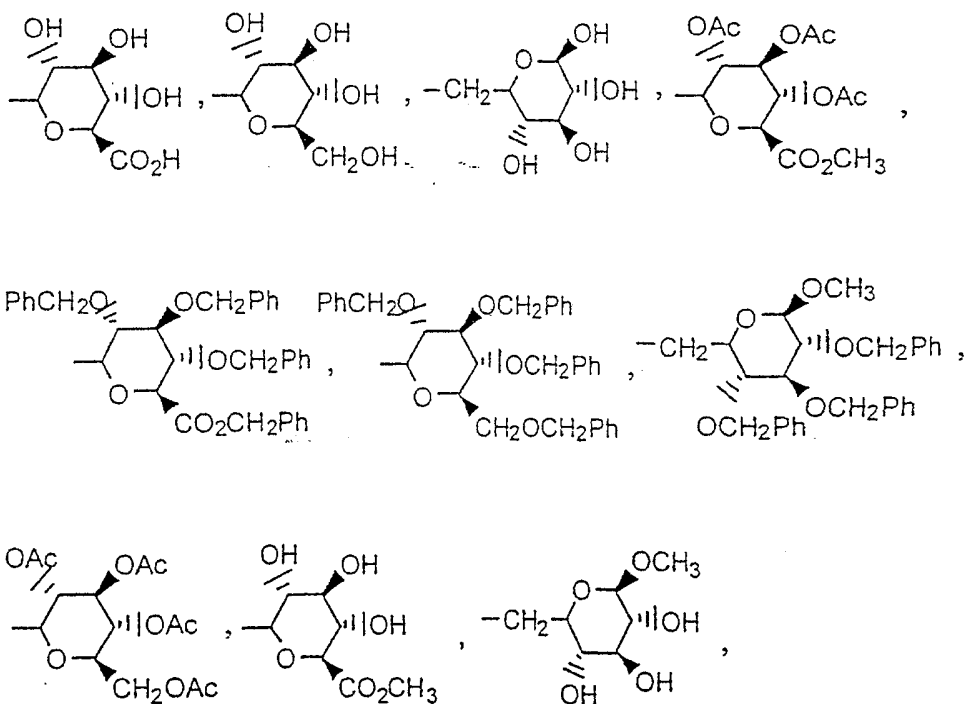
2) R^a znamená -OH, atom halogenu, azidoskupinu nebo C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupinu, R^b znamená atom vodíku, atom halogenu, azidoskupinu nebo C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupinu a R znamená -O-C(O)-NH-R³⁰, zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž R^a znamená -OH, R^b znamená atom vodíku a R³⁰ znamená 2-fluorfenyl,

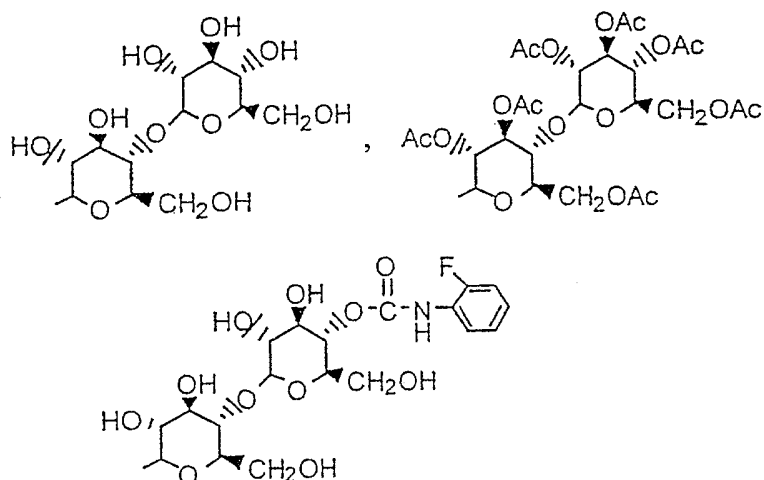
3) R, R^a a R^b nezávisle znamenají -OH nebo -O-C(O)-R³⁰, kde R³⁰ znamená C1-C6alkyl, T, nebo T, substituovaný jedním až dvěma atomy halogenu nebo C1-C6alkylovými skupinami, zvláště výhodné jsou sloučeniny, v nichž R znamená -OH a R^a a R^b znamenají -O-C(O)-R³⁰, kde R³⁰ znamená 2-furyl a

4) R, R^a a R^b nezávisle znamenají -OH nebo atom halogenu.

Tři další skupiny výhodných sloučenin tvoří ty látky, v nichž C^{1'} anomerní oxyskupina je v poloze beta, C^{2'} anomerní oxyskupina je v poloze beta nebo R je v poloze alfa.

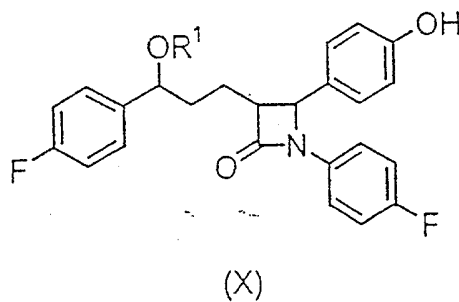
R¹ se s výhodou volí ze skupin





kde Ac znamená acetyl a Ph znamená fenyl.

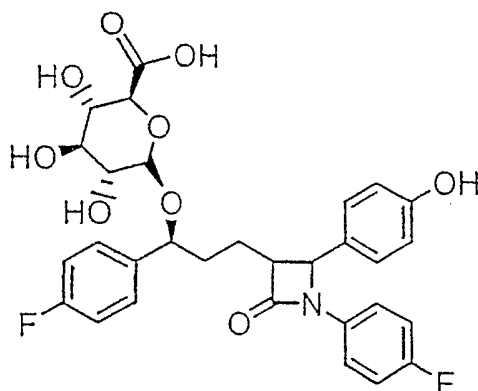
Výhodnou sloučeninu podle vynálezu tedy představuje sloučenina obecného vzorce X



kde R^1 má svrchu uvedený význam,
jakož i její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty
nebo prekursorů nebo soli nebo solváty těchto prekursorů.

Velmi výhodnou sloučeninu představuje sloučenina
vzorce XI

25.07.03



(XI)

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty nebo její prekursorů nebo soli a solváty těchto prekursorů.

Způsob výroby svrchu uvedených látek je možno nalézt v US patentových spisech č. 5767115, 5846966, 5756470, 5698548, 5624920, 5656624, 5688787, 5688990, 5631365, 6207822 a také v US patentové přihlášce 60/279288, podané 28. března 2001.

Obecně je možno sloučeniny obecných vzorců I až XI připravit známými postupy. Například mezinárodní přihláška WO 93/02048 popisuje přípravu sloučenin, v nichž $-R^1-Q-$ znamená alkylenovou, alkenylenovou nebo alkinylenovou skupinu, přerušenu heteroatomem, fenylenovou skupinu nebo cykloalkylenovou skupinu. WO 94/17038 popisuje přípravu sloučenin, v nichž Q znamená spirocyklickou skupinu. Dokument WO 95/08532 popisuje přípravu sloučenin, v nichž $-R^1-Q-$ znamená alkylenovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou. V mezinárodní přihlášce PCT/US95/03196 se popisují sloučeniny, v nichž $-R^1-Q-$ znamená alkylenovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou, spojenou se skupinou Ar^1 přes skupinu $-O-$ nebo $-S(O)_{0-2}-$ a v US patentové přihlášce č. 08/463619, podané 5. června 1995, se uvádí příprava sloučenin, v nichž $-R^1-Q-$ znamená

alkylenovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou a spojenou s azetidinonovým kruhem přes skupinu $-S(O)_{0-2}-$.

V průběhu přihlášky se pod pojmem alkyl nebo nižší alkyl rozumí alkylové řetězce s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, obdobně alkoxyskupina znamená skupiny o 1 až 6 atomech uhlíku. Jako příklady nižších alkylových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl a butyl.

Alkenyl znamená uhlíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 nebo větší počet dvojných vazeb v řetězci, přičemž tyto vazby mohou být konjugované nebo nekonjugované. Podobně alkynyl znamená uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jednou nebo větším počtem trojných vazeb. V případě, že alkyl, alkenyl nebo alkynyl spojuje dvě další skupiny a je proto dvojvazný, označuje se jako alkylenová, alkenylenová a alkinylenová skupina.

Cykloalkyl znamená nasycený uhlíkový kruh o 3 až 6 atomech uhlíku, cykloalkylen znamená odpovídající dvojvazný kruh, přičemž místa spojení s dalšími skupinami zahrnují všechny polohové isomery.

Atomem halogenu se v průběhu přihlášky rozumí atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Aryl znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl.

Fenylenová skupina označuje dvojvazný fenylový zbytek včetně substituce v poloze ortho, meta a para.

V případě, že například R^{19} , R^{20} a R^{25} se nezávisle volí ze skupiny substituentů, znamená to, že R^{19} , R^{20} a R^{25} se nejen nezávisle volí, nýbrž v případě, že se některá z těchto skupin vyskytuje v molekule více než jednou, jsou tyto výskyty na sobě rovněž nezávislé. Například v případě, že R^{10} znamená skupinu $-OR^{19}$, kde R^{19} znamená atom uhlíku, může R^{11} rovněž znamenat $-OR^{19}$, kde R^{19} znamená nižší alkyl. Je zřejmé, že velikost a povaha substituentů ovlivní počet substituentů, které může molekula nést.

Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden asymetrický atom uhlíku a vynález proto zahrnuje všechny isomery včetně enantiomerů, stereoisomerů, rotamerů, tautomerů, racemátů, sloučenin vzorce I až XI v případě, že existují. Vynález zahrnuje také isomery d a l v čisté formě i v různých směsích včetně racemických směsí. Isomery je možno připravit při použití běžných postupů buď tak, že se při výrobě použijí opticky čisté nebo obohacené výchozí látky nebo tak, že se dělí isomery sloučenin vzorce I až XI. Isomery mohou zahrnovat také geometrické isomery, vznikající například při přítomnosti dvojné vazby.

Odborníkům bude zřejmé, že v případě některých sloučenin vzorce I až XI bude mít jeden z izomerů vyšší farmakologickou účinnost než druhý isomer.

Sloučeniny podle vynálezu, které obsahují aminoskupinu, mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Jako příklad vhodných kyselin pro tvorbu solí je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou, octovou, citronovou, šťavelovou, malonovou, salicylovou, jablečnou, fumarovou,

jantarovou, askorbovou, maleinovou, methansulfonovou a další anorganické a karboxylové kyseliny, které jsou v oboru dobře známé. Sůl je možno připravit tak, že se volná látka uvede do styku s dostatečným množstvím požadované kyseliny za vzniku soli. Volnou látku je možno regenerovat tak, že se na sůl působí zředěným vodným roztokem baze, například zředěným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Volná látka se od soli liší některými svými fyzikálními vlastnostmi, například rozpustností v polárních rozpouštědlech, avšak jinak je sůl ekvivalentní pro účely vynálezu s odpovídající volnou látkou.

Některé sloučeniny podle vynálezu mají kyselou povahu, jde například o ty látky, které obsahují karboxylovou skupinu. Tyto sloučeniny tvoří farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými a organickými bazemi. Jako příklady takových solí je možno uvést soli sodné, draselné, vápenaté, hlinité a soli zlata a stříbra. Zahrnuty jsou také soli s farmaceuticky přijatelnými aminy, například amonné soli, soli s alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukaminem a podobně.

Prekursorem se rozumí taková látka, která po podání příjemci uvolní účinnou látku in vivo určitým chemickým nebo fyziologickým pochodem, jde například o případ, kdy prekursor po uvedení do prostředí z fyziologickými pH nebo působením enzymu je převeden na požadovanou účinnou látku.

Solváty jsou molekulové nebo iontové komplexy s molekulami nebo ionty rozpouštědla. Jako neomezující příklady vhodných rozpouštědel pro tvorbu solvátů se sloučeninami vzorce I až XI je možno uvést polární protická

rozpouštědla, jako jsou voda a alkoholy, například methanol.

Podle dalšího možného provedení může farmaceutický prostředek podle vynálezu dále obsahovat jednu nebo větší počet látek, sekvestrujících žlučové kyseliny v kombinaci nebo pro společné podávání s jedním nebo větším počtem inhibitorů vstřebávání sterolů.

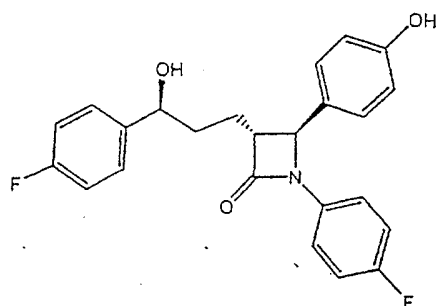
Jako neomezující příklady látek, sekvestrujících žlučové kyseliny je možno uvést cholestyramin, kopolymer styrenu a divinylbenzenu, obsahující kvarterní amoniové kationtové skupiny schopné vázat žlučové kyseliny. Z prostředků, které tuto látku obsahují, lze uvést Questran^R nebo Questran light^R (Bristol-Myers Squibb), colestipol, kopolymer diethylenetriaminu a 1-chlor-2,3-epoxypropanu, například tablety Colestid^R (Pharmacia), colesevelamhydrochlorid, například tablety WelChol^R, jde o polyallylaminhydrochlorid, zesítěný epichlorhydrinem a alkylovaný 1-bromdekanem a (6-bromhexyl)-
-trimethylamoniumbromidem (Sankyo), dále jde o ve vodě rozpustné deriváty, například 3,3-ionen, N-(cykloalkyl)alkylaminy a poliglusam, nerozpustné kvarternizované polystyreny, saponiny a jejich směsi. Další použitelné látky, sekvestrující žlučové kyseliny jsou popsány v mezinárodních přihláškách WO 97/11345 a WO 98/57652 a také v US 3692895 a US 5703188. Vhodné anorganické látky, sekvestrující cholesterol zahrnují salicylát vismutu, montmorillonitovou hlinku, hydroxid hlinitý a uhličitán vápenatý, tyto látky jsou obecně užívány pro snížení kyselosti žaludeční šťávy.

Látky, sekvestrující žlučové kyseliny, se podávají v účinném množství pro zlepšení specifického chorobného stavu, například v denní dávce s výhodou 1 až 50 g a zvláště 2 až 16 g, tato dávka se podává najednou nebo ve 2 až 4 dílčích dávkách. Přesnou dávku musí vždy stanovit ošetřující lékař. Dávka bude záviset například na věku a hmotnosti nemocného, jeho celkovém zdravotním stavu a jeho reakci na léčení.

Podle dalšího možného provedení může prostředek podle vynálezu dále obsahovat jednu nebo větší počet látek, snižujících koncentraci lipidů, jako jsou inhibitory biosyntézy sterolů, které lze podávat společně s jedním nebo větším počtem inhibitorů vstřebávání sterolů.

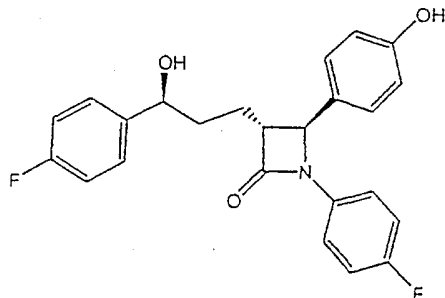
Jako neomezující příklady látek, snižujících koncentraci lipidů v prostředcích podle vynálezu je možno uvést inhibitory MHG CoA reduktázy, například lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin a itavastatin. Výhodnými inhibitory jsou lovastatin, atorvastatin a simvastatin, nejvýhodnějšími inhibitory jsou atorvastatin a simvastatin.

Podle dalšího výhodného provedení může prostředek podle vynálezu obsahovat sloučeninu vzorce VIII v kombinaci s látkou, sekvestrující žlučové kyseliny. V tomto provedení se látka, sekvestrující žlučové kyseliny, s výhodou volí ze skupiny cholestyramin, colesevelamhydrochlorid a colestipol. Ve výhodném provedení prostředek obsahuje jeden nebo větší počet prostředků ze skupiny cholestyramin, colesevelamhydrochlorid a colestipol v kombinaci se sloučeninou vzorce VIII



(VIII).

Podle dalšího výhodného provedení bude prostředek obsahovat sloučeninu vzorce VIII v kombinaci s další látkou, snižující koncentraci lipidů. V tomto provedení je látkou, snižující koncentraci lipidů, jeden nebo větší počet inhibitorů HMG CoA reduktázy. S výhodou obsahuje prostředek jeden nebo větší počet těchto inhibitorů, jako jsou lovastatin, atorvastatin a simvastatin v kombinaci se sloučeninou vzorce VIII



(VIII).

Ve velmi výhodném provedení obsahuje prostředek sloučeninu vzorce VIII v kombinaci s atorvastatinem a/nebo simvastatinem.

V dalším možném provedení vynálezu mohou farmaceutické prostředky dále obsahovat ještě jednu nebo větší počet

farmakologických látek ze skupiny inhibitorů biosyntézy cholesterolu a/nebo látek, snižujících koncentraci lipidů.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu nebo léčebně účinné kombinace mohou dále obsahovat jeden nebo větší počet aktivátorů receptorů, aktivovaných proliferátorem peroxisomů PPAR. Tyto aktivátory působí na receptory agonistickým způsobem. Byly identifikovány tři podtypy PPAR, které byly označeny jako PPAR α , PPAR γ a PPAR δ . Je nutno uvést, že PPAR δ je v literatuře uváděn také jako PPAR β a jako NUC1, takže všechny tři názvy se týkají téhož receptoru.

PPAR α řídí metabolismus lipidů. PPAR α je aktivován fibráty a řadou mastných kyselin se středním a dlouhým řetězcem a účastní se stimulace beta-oxidace mastných kyselin. Podtyp PPAR γ se účastní při aktivaci diferenciaci adipocytů a neúčastní se stimulace proliferace peroxisomů v játrech. PPAR δ byl identifikován jako látka, zvyšující koncentraci lipoproteinů s vysokou hustotou, HDL u člověka, jak je popsáno například v dokumentu WO 97/28149.

Sloučeniny, aktivující PPAR α je možno využít například ke snížení koncentrace triglyceridů, mírnému snížení koncentrace LDL a zvýšení koncentrace HDL. Použitelnými látkami pro tuto aktivaci jsou deriváty kyseliny fibrinové nebo fibráty.

Jako neomezující příklady fibrátů je možno uvést clofibrát, jde o ethyl-2-(p-chlorfenoxi)-2-methylpropionát, dodávaný například jako kapsle pod názvem Atromid-S^R (Wyeth-Ayerst), dále gemfibrozil, kyselina

5-(2,5-dimethylfenoxy)-2,2-dimethylpentanová, dodávaná ve formě tablet pod názvem Lopid^R (Parke Davis), ciprofibrát podle US 3948973, C.A.S. registr č. 52214-84-3, bezafibrát podle US 3781328, C.A.S. registr č. 41859-67-0, clinofibrát podle US 3716583, C.A.S. registr č. 30299-08-2, binifibrát podle BE 884722, C.A.S. registr č. 69047-39-8, lifibrol, C.A.S. registr č. 96609-16-4, fenofibrát, jde o 1-methylethylester kyseliny 2-[4-(4-chlorbenzoyl)fenoxy]-2-methylpropanové, běžně dodávaný pod názvem Tricor^R (Abbott Laboratories), dále je možno uvést prostředek Lipanthyl^R, jde o mikronizovaný fenofibrát (Laboratoire Founier, France) a směsi těchto látek. Tyto sloučeniny je možno použít v různých formách, například ve volné formě, ve formě solí, racemátů, enantiomerů, podvojných iontů a tautomerů.

Dalšími příklady aktivátorů PPAR α , použitelných pro účely vynálezu mohou být vhodné fluorfenylové sloučeniny, tak jako jsou popsány v US 6028109, dále některé substituované fenylpropionové sloučeniny, popsané v mezinárodní přihlášce WO 00/75103, další aktivátory PPAR α jsou popsány v mezinárodní přihlášce WO 98/43081.

Neomezující příklady vhodných aktivátorů PPAR γ zahrnují deriváty glitazonů nebo thiazolidindionů, například troglitazon, 5-[[4-[3,4-dihydro-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion (Parke-Davis), rosiglitazone, 5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion-(Z)-2-butendioát), běžně dodávaný pod názvem Avandia^R jako maleát (SmithKline Beecham) a také pioglitazon, dodávaný

jako piaglitazonhydrochlorid pod názvem ActosTM (Takeda Pharmaceuticals), chemicky jde o 5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]fenyl]methyl]-2,4-thiazolidindionmono-hydrochlorid. Dalšími použitelnými thiazolidindionovými deriváty jsou například ciglitazon, englitazon, darglitazon a BRL 49653 podle WO 98/05331. Dále může jít o aktivátory PPAR γ popsané v mezinárodní přihlášce WO 00/76488 a aktivátory PPAR γ , popsané v dokumentu US 5994554.

Další použitelné aktivátory PPAR γ zahrnují některé sloučeniny typu acetylphenolů, popsané v US 5859051, chinolinfenylové sloučeniny, popsané v mezinárodní přihlášce WO 99/20275, arylové sloučeniny podle dokumentu WO 99/38845, některé 1,4-disubstituované fenylové deriváty podle WO 00/63161, některé arylové sloučeniny podle WO 01/00579, deriváty kyseliny benzoové podle WO 01/12612 a podle WO 01/12187 a také substituované deriváty kyseliny 4-hydroxyfenylalkonové podle WO 97/31907.

Sloučeniny, aktivující PPAR δ mimo jiné snižují koncentraci triglyceridů a zvyšují koncentraci HDL. Jako příklady těchto aktivátorů je možno uvést thiazolové a oxazolové deriváty, například sloučeniny podle C.A.S. registru č. 317318-32-4, popsané v přihlášce WO 01/00603, některé kyseliny fluor-, chlor- nebo thiofenoxyfenyloctové, popsané v dokumentu WO 97/28149 a také vhodné β -neoxidovatelné analogy mastných kyselin, popsané v US 5093365. Použitelné jsou také aktivátory PPAR δ , popsané v dokumentu WO 99/04815.

Mimoto je možno pro účely vynálezu využít také sloučeniny, které aktivují různé kombinace PPAR α , PPAR γ a

PPAR δ . Jako příklady lze uvést některé substituované arylové sloučeniny, podle US 6248781, WO 00/23416, WO 00/23415, WO 00/23425, WO 00/23445, WO 00/23451 a WO 00/63153. Uvádí se, že tyto látky jsou schopné aktivovat PPAR α a/nebo PPAR γ . Další příklady aktivátorů PPAR α a/nebo PPAR γ zahrnují sloučeniny podle WO 97/25042 a také aktivátory podle WO 00/63190. Dále je možno použít aktivátory podle WO 01/21181, biaryloxathiazolové sloučeniny, popsané WO 01/16120, sloučeniny podle dokumentů WO 00/63196 a WO 00/63209, dále substituované 5-aryl-2,4-thiazolidindionové sloučeniny podle US 6008237, arylthiazolidindionové a aryloxazolidindionové sloučeniny podle WO 00/78312 a WO 00/78313, dále GW2331, chemicky deriváty kyseliny (2-(4-[difluorfenyl]-1-heptylureido)ethyl]fenoxy]-2-methylmásečné podle WO 98/05331, arylové sloučeniny podle US 6166049, oxazolové sloučeniny podle WO 01/17994 a dithiolanové sloučeniny podle WO 01/25225 a WO 01/25226.

Další použitelné aktivátory PPAR zahrnují substituované benzylthiazolidin-2,4-dionové sloučeniny podle WO 01/14349, WO 01/14350 a WO 01/04351, dále merkaptokarboxylové sloučeniny podle WO 00/50392, ascofuranonové sloučeniny podle WO 00/53563, karboxylové sloučeniny podle WO 99/46232, sloučeniny podle WO 99/12534, benzenové deriváty podle WO 99/15520, o-anisamidové deriváty podle WO 01/21578 a aktivátory PPAR podle WO 01/40192.

Uvedené aktivátory se podávají v účinných dávkách, denní dávka se například pohybuje v rozmezí 50 až 3000 mg denně, s výhodou 50 až 2000 mg denně jednotlivě nebo ve 2 až 4 dílčích dávkách. Přesnou dávku vždy stanoví ošetřující

lékař a je závislá na řadě faktorů, například na účinnosti zvolené látky, na věku, hmotnosti, celkovém stavu nemocného a na reakci nemocného na léčení.

Podle dalšího výhodného provedení může prostředek nebo farmaceutická kombinace podle vynálezu dále obsahovat jeden nebo větší počet inhibitorů transportu žlučové kyseliny v ileu, IBAT, nebo inhibitorů transportu žluči, závislých na sodíku, ASBT, tyto inhibitory se podávají v kombinaci s inhibitory vstřebávání sterolu tak, jak byly uvedeny svrchu. Inhibitory IBAT mohou způsobit inhibici transportu žlučových kyselin, a tak snižovat koncentraci LDL cholesterolu. Jako příklady vhodných inhibitorů IBAT lze uvést benzothiepiny, například sloučeniny se strukturou 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothietin-1,1-dioxidu, popsané v dokumentu WO 00/38727.

Celková denní dávka inhibitorů IBAT se obvykle pohybuje v rozmezí 0,01 až 1000 mg, s výhodou 0,1 až 50 mg jednorázově nebo rozděleně ve 2 až 4 dílčích dávkách.

Podle dalšího provedení mohou farmaceutické prostředky nebo farmaceutické kombinace podle vynálezu dále obsahovat kyselinu nikotinovou, to znamená niacin a/nebo její deriváty, které se podávají v kombinaci s inhibitory vstřebávání sterolů, tak jak byly uvedeny svrchu.

Derivátem kyseliny nikotinové se rozumí sloučenina, která obsahuje pyridin-3-karboxylátovou nebo pyrazin-2-karboxylátovou strukturu, může jít o volnou kyselinu, soli, estery, podvojně ionty a popřípadě tautomery. Jako příklady těchto derivátů lze uvést niceritrol, nicofuranosu a acipimox, chemicky 5-methylpyrazin-2-karboxylovou

kyselinu ve formě 4-oxidu. Kyselina nikotinová a její deriváty vyvolávají inhibici produkce VLDL a příslušného metabolitu LDL v játrech a zvyšují koncentraci HDL a apo A-1. Jako příklad běžně dodávaného produktu s obsahem kyseliny nikotinové lze uvést tablety s prodlouženým účinkem, dodávané pod názvem Niaspan^R (Kos).

Obecně lze uvést, že celková denní dávka kyseliny nikotinové nebo jejího derivátu se pohybuje v rozmezí 500 až 10000 mg/den, s výhodou 1000 až 8000 mg a zvláště 3000 až 6000 mg jednorázově nebo ve dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení může farmaceutický prostředek nebo kombinace podle vynálezu dále obsahovat jeden nebo větší počet inhibitorů ACAT, to znamená AcylCoA: cholesterol-O-acyltransferázy, které mohou snižovat koncentraci LDL a VLDL, tyto inhibitory se podávají spolu s inhibitory vstřebávání sterolů, tak jak byly svrchu uvedeny. ACAT je enzym, odpovědný za esterifikaci přebytků nitrobenčného cholesterolu, může také snižovat syntézu VLDL, který je produktem esterifikace cholesterolu a dále snižovat přílišnou produkci lipoproteinů, obsahujících apo B-100.

Jako neomezující příklady použitelných inhibitorů ACAT je možno uvést avasimibe, to znamená 2,6-bis(1-methylethyl)fenylester kyseliny [[2,4,6-tris(1-methylethyl)fenyl]acetyl]sulfamové, dříve uváděný jako Cl-1011, dále HL-004, lecimibide (DuP-128) a Cl-277082, chemicky jde o N-(2,4-difluorfenyl)-N-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-N-heptylmočovinu, podobné látky jsou popsány také v publikaci P. Chang a další,

Current, New and Future Treatment in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", Drugs 2000 Jul, 60(1), 55-93.

Celková denní dávka inhibitorů ACAT se bude obvykle pohybovat v rozmezí 0,1 až 1000 mg jednorázově nebo ve 2 až 4 dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení mohou farmaceutické prostředky nebo kombinace dále obsahovat jeden nebo větší počet inhibitorů proteinu pro přenos cholesterylesteru, CETP, tyto látky je možno podávat současně nebo v kombinaci se svrchu uvedenými inhibitory vstřebávání cholesterolu. CETP je zodpovědný za změny přenosu cholesterolu a za změny HDL a triglyceridů ve VLDL.

Jako neomezující příklady vhodných inhibitorů CETP lze uvést látky, popsané v dokumentech WO 00/38721 a US 6147090. Také inhibitory pankreatické hydrolázy cholesterylesterů, pCEH, například WAY-121898 je možno podávat společně nebo v kombinaci s aktivátory receptorů pro aktivaci proliferátoru peroxisomů a s inhibitory vstřebávání sterolů, tak jak byly svrchu popsány.

Celková denní dávka inhibitorů CETP se může pohybovat v rozmezí 0,01 až 1000 mg, s výhodou 0,5 až 20 mg jednorázově nebo v dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení mohou farmaceutické prostředky nebo kombinace podle vynálezu dále obsahovat probucol nebo jeho deriváty, například AGI-1067 a další deriváty, popsané v US 6121319 a US 6147250, tyto látky mohou snižovat koncentraci LDL při podávání spolu s inhibitory vstřebávání sterolů.

Celková denní dávka probucolu nebo jeho derivátů se může pohybovat v rozmezí 10 až 2000 mg, s výhodou 500 až 1500 mg jednorázově nebo ve 2 až 4 dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení mohou prostředky nebo léčebné kombinace dále obsahovat aktivátory receptorů pro lipoprotein s nízkou hustotou, LDL, tyto látky se podávají společně nebo v kombinaci s inhibitory vstřebávání sterolů. Jako neomezující přípravky použitelných aktivátorů receptorů LDL je možno uvést HOE-402, jde o imidazolidinylpyrimidinový derivát, který přímo stimuluje účinnost receptoru LDL, jak je popsáno v publikaci M. Huettinger a další, Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway, Arterioscler. Thromb. 1993, 13, 1005-12.

Celková denní dávka aktivátorů receptorů LDL se může pohybovat v rozmezí 1 až 1000 mg jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení může prostředek nebo kombinace podle vynálezu dále obsahovat rybí tuk, obsahující Omega 3 mastné kyseliny, 3-PUFA, které snižují koncentraci VLDL a triglyceridů, tyto látky je možno podávat současně nebo v kombinaci se svrchu uvedenými inhibitory vstřebávání sterolů. Obvykle se celková denní dávka rybího tuku nebo Omega 3 mastných kyselin pohybuje v rozmezí 1 až 30 g denně jednorázově nebo ve dvou až 4 dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení může prostředek nebo kombinace podle vynálezu dále obsahovat přírodní ve vodě

rozpustná vlákna, například psyllium, guar, oves a pektin, které mohou snižovat koncentraci cholesterolu při podávání společně nebo v kombinaci se svrchu uvedeným inhibitory vstřebávání sterolů. Celková denní dávka přírodních ve vodě rozpustných vláken se může pohybovat v rozmezí 0,1 až 10 g denně jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení mohou prostředky nebo kombinaci podle vynálezu dále obsahovat rostlinné steroly, rostlinné stanoly a/nebo estery rostlinných stanolů s mastnými kyselinami, může jít například o sitostanolester, užívaný v margarínu typu Benecol^R, který může snižovat koncentraci cholesterolu při současném podávání nebo v kombinaci se svrchu popsanými inhibitory vstřebávání sterolů. Obecně se může celková denní dávka rostlinných sterolů, rostlinných stanolů a/nebo esterů mastných kyselin s rostlinnými stanoly pohybovat v rozmezí 0,5 až 20 g jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení mohou prostředky nebo kombinace podle vynálezu dále obsahovat antioxidační látky, například probucol, tokoferol, kyselinu askorbovou, beta-karoten, selen nebo vitaminy, například vitamin B₆ nebo B₁₂, tyto látky mohou být podávány společně nebo v kombinaci s inhibitory vstřebávání sterolů. Obecně se celková denní dávka antioxidačních látek nebo vitaminů bude pohybovat v rozmezí 0,05 až 10 g jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách.

Podle dalšího možného provedení mohou prostředky nebo kombinace podle vynálezu dále obsahovat inhibitory monocytů a makrofágů, například polynenasycené mastné kyseliny PUFA, thyroïdní hormony včetně analogů thyroxinu, jako CGS-26214

(thyroxinový derivát s fluorovaným kruhem), produkty genové terapie a rekombinantní proteiny, jako rekombinantní apo E, tyto látky se podávají společně nebo v kombinaci s inhibitory vstřebávání sterolů. Obecně se denní dávka těchto látek může pohybovat v rozmezí 0,01 až 1000 mg jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách.

Podle vynálezu je také možno použít prostředky nebo léčebné kombinace, které dále obsahují látky, nahrazující hormony. Vhodnými látkami pro toto použití jsou androgeny, estrogeny, progestiny, jejich farmaceuticky přijatelné soli a deriváty. Je možno použít i kombinace těchto látek.

Dávky androgenů a estrogenů v kombinacích se pohybují v rozmezí 1 až 4 mg pro androgen a 1 až 3 mg pro estrogen. Je možno použít kombinace androgenu a esterogenu, například kombinace esterifikovaných estrogenů (estransulfát sodný a ekvilinsulfát sodný) a methyltestosteronu (Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA), kombinace se dodává pod názvem Estratest.

Estrogeny a kombinace estrogenů se mohou podávat v dávkách 0,01 až 8 mg, s výhodou 0,3 až 3,0 mg. Dále budou uvedeny použitelné kombinace estrogenů a vhodné estrogeny:

a) směs 9 syntetických estrogenních látek, zahrnující estransulfát sodný, ekvilinsulfát sodný, 17α -dihydroekvilinsulfát sodný, 17α -estradiolsulfát sodný, 17β -dihydroekvilinsulfát sodný, 17α -dihydroekvilensulfát sodný, 17β -dihydroekvilensulfát sodný, ekvilensulfát sodný a 17β -estradiolsulfát sodný, tato směs se dodává pod názvem Cenestin (Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH),

- b) ehinylestradiol (Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ), obchodní název Estinyl,
- c) kombinace esterifikovaných estrogenů, jako estronsulfátu sodného a ekvilinsulfátu sodného, dodává se pod názvem Estratab (Solvay) a pod názvem Menest (Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN),
- d) estropipat (piperazinestra-1,3,5(10)-trien-17-on-3-(sulfoxy)-estronsulfát), sloučenina se dodává pod názvem Ogen (Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ) a pod názvem Ortho-Est (Women First Health Care, Inc., San Diego, CA),
- e) konjugované estrogeny (17 α -dihydroekvilin, 17 α -estradiol a 17 β -dihydroekvilin), tyto estrogeny se dodávají pod názvem Premarin (Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA).

Progestiny a estrogeny mohou být rovněž podávány v různých dávkách, obvykle jde o 0,05 až 2,0 mg progestinu a 0,001 až 2 mg estrogenu, výhodné jsou dávky 0,1 mg až 1 mg progestinu a 0,01 mg až 0,5 mg estrogenu. Jako příklady kombinací progestinu a estrogenu je možno uvést následující kombinace:

- a) kombinace estradiolu a norethindronu, chemicky 17 β -acetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-onu, kombinace se dodává pod obchodním názvem Activella (Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ),
- b) kombinace levonorgestrelu, chemicky d(-)-13 β -ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon-4-en-3-onu a estradiolu, kombinace se dodává pod názvem Alesse (Wyeth-Ayerst), pod názvem Levora a Trivora (Watson Laboratories Inc., Corona, CA, pod obchodním názvem Nordette (Monarch Pharmaceuticals) a pod obchodním názvem Triphasil (Wyeth-Ayerst),
- c) kombinace ethinyldiolacetátu, chemicky 19-nor-17 α -pregn-

- 4-en-20-in-3 β -17-dioldiacetátu a ethinylestradiolu, kombinace se dodává pod názvem Demulen (G. D. Searle & Co., Chicago, IL) a pod názvem Zovia (Watson),
- d) kombinace desogestrelu, chemicky 13-ethyl-11-methylen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-17-olu a ethinylestradiolu, dodává se pod názvem Desogen a Mircette (Organon) a pod názvem Ortho-Cept (Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ),
- e) kombinace norethindronu a ethinylestradiolu, která se dodává pod názvem Estrostep a Femhrt (Parke-Davis, Morris Plains, NJ), pod názvem Microgestin, Necon a Tri-Norinyl (Watson), pod názvem Modicon a Ortho-Novum (Ortho-McNeil) a pod názvem Ovcon (Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ),
- f) kombinace norgestrelu, chemicky ($\pm$)-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17 α -preg-4-en-20-in-3-onu a ethinylestradiolu, dodává se pod názvy Ovral a Lo/Ovral (Wyeth-Ayerst) a pod názvem Ogestrel a Low-Ogestrel (Watson),
- g) kombinace norethindronu, ethinylestradiolu a mestranolu, dodává se pod názvy Brevicon a Norinyl (Watson),
- h) kombinace 17 β -estradiolu, chemicky estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diolu a mikronizovaného norgestimatu, chemicky 17 α -17-(acetyloxy)-13-ethyl-18,19-dinorpregn-4-en-20-in-3-on-3-oximu, dodává se pod názvem Ortho-Prefest (Ortho-McNeil),
- i) kombinace norgestimatu a ethinylestradiolu, dodává se pod názvem Ortho Cyclen a Ortho Tri-Cyclen (Ortho-McNeil) a
- j) kombinace konjugovaných estrogenů, estronsulfátu sodného a ekvilinsulfátu sodného a medroxyprogesteronacetátu, chemicky 17-(acetyloxy)-6-methyl-6 α -pregn-4-en-3,20-dion, kombinace se dodává pod názvem Premphase a Prempro (Wyeth-Ayerst).

Obecně se dávka progestinu může pohybovat v rozmezí 0,05 mg až 10 nebo až 200 mg v případě, že se podává mikronizovaný progesteron. Jako příklady progestinů je možno uvést norethindron, dodávaný ESI Lederle Inc. Philadelphia PA pod názvem Aygestin, firmou Ortho-McNeil pod obchodním názvem Micronor a firmou Watson pod obchodním názvem Nor-QD, dále je možno uvést norgestrel, který se dodává od firmy Wyeth-Ayerst pod obchodním názvem Ovrette, mikronizovaný progesteron, chemicky pregn-4-en-3,20-dion, dodávaný firmou Solvay pod názvem Prometrium a medroxyprogesteronacetát, který dodává Pharmacia & Upjohn pod obchodním názvem Provera.

Prostředky nebo farmaceutické kombinace podle vynálezu mohou dále obsahovat jednu nebo větší počet látek, bránících vzniku obezity. Jde o látky, které snižují příjem energie nebo potlačují chuť k jídlu nebo také látky, které zvyšují výdej energie nebo rozdělují živiny. Může jít o noradrenergické látky, jako je diethylpropion, mazindol, fenylpropanolamin, fentermin, fendimetrazin, fendamintartrát, metamfetamin, fendimetrazin a jeho tartrát, dále může jít o serotonergní látky, jako jsou sibutramin, fenfluramin, dexfenfluramin, fluoxetin, fluvoxamin a paroxetin, termogenní látky, jako efedrin, kofein, theofyllin a selektivní β 3-adrenergické látky, dále může jít o α -glokátory, látky, antagonistující kainit nebo receptor AMPA, látky, napodobující receptory lipolýzy a leptinu, inhibitory enzymu fosfodiesterázy, sloučeniny s nukleotidovou sekvencí mahogany genu, polypeptidy s účinkem růstového faktoru 10 fibroblastů, inhibitory monoaminoxidázy, jako befloxaton, moclobemid, brofaromin, fenoxatin, esupron, befol, toloxaton, pirlindol, amiflamin,

sercloremin, bazinaprin, lazabemid, milacemid a caroxazon, sloučeniny, zvyšující metabolismus lipidů, například látky typu evodiaminu a inhibitory lipázy, jako orlistat. Celková denní dávka těchto látek se může pohybovat v rozmezí 1 až 3000 mg, s výhodou 1 až 1000 mg a zvláště 1 až 200 mg jednorázově nebo ve 2 až 4 dílčích dávkách.

Farmaceutické prostředky nebo farmaceutické kombinace podle vynálezu mohou dále obsahovat 1 nebo větší počet látek, které mění vlastnosti krve a jsou chemicky odlišné od svrchu uvedených azetidionových a substituovaných β -laktamových sloučenin. Může jít například o antikoagulační látky, jako argatroban, bivalirudin, sodná sůl dalteparinu, desirudin, dicumarol, sodnou sůl lyopolátu, nafamostat mesylát, fenprokumon, sodnou sůl tinzaparinu nebo warfarinu, dále může jít o antithrombotické látky, jako jsou anagrelidhydrochlorid, bivalirudin, cilostazol, sodná sůl dalteparinu nebo danaparoidu, dazoxibenhydrochlorid, efegatransulfát, sodná sůl enoxaparinu, fluretofen, ifetroban, sodná sůl ifetrobanu, lamifiban, lotrafibanhydrochlorid, napsagetrán, orbofibanacetát, roxifibanacetát, sibrafiban, sodná sůl tinzaparinu, trifenagrel, abciximab, zolimomab a aritox, dále je možno použít látky, antagonizující receptor fibrinogenu, jako jsou roxifibanacetát, fradafiban, orbofiban, lotrafibanhydrochlorid, tirofiban, xemilofiban, monoclonální protilátka 7E3, sibrafiban, použít je možno také inhibitory destiček, jako jsou cilostazol, clopidogrelbisulfát, epoprostenol, sodná sůl epoprostenolu, ticlopidinhydrochlorid, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamát, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazon, piroxicam nebo dipyridamol, inhibitory shlukování krevních destiček, jako jsou acadesin, beraprost

a jeho sodná sůl, vápenatá sůl ciprostenu, itazigrel, lifarizin, lotrafibanhydrochlorid, orbofibanacetát, oxagrelát, fradafiban, orbofiban, tirofiban, xemilofiban, hemorrheologické látky jako pentoxifyllin, inhibitory koagulace, spojené s lipoproteiny, inhibitory faktoru VIIa, jako jsou 4H-3,1-benzoxazin-4-ony, 4H-3,1-benzoxazin-4-thiony, chinazolin-4-ony, chinazolin-4-thiony, benzothiazin-4-ony, analogy peptidů, odvozené od kyseliny imidazolylborité, peptidy, odvozené od TFPI, naftalen-2-sulfonové kyseliny, jako {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl}amidtrifluoracetát kyseliny dibenzofuran-2-sulfonové, {1-[3-(aminomethyl)-benzyl]-5-oxo-pyrrolidin-3-yl}-amid kyseliny toluen-4-sulfonové, {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amidtrifluoracetát kyseliny 3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-sulfonové, {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxopyrrolidin-3-(S)-yl}-amidtrifluoracetát, dále inhibitoru faktoru Xa, jakou jsou disubstituované pyrazoliny, disubstituované triazoliny, substituované n-[(aminoiminomethyl)fenyl]propylamidy, substituované n-[(aminomethyl)fenyl]propylamidy, inhibitory tkáňových faktorů TFPI, hepariny s nízkou molekulovou hmotností, heparinoidy, benzimidazoliny, benzoxazolinony, benzopiperazinony, indanony, deriváty kyseliny amidinoarylpropanové, amidinofenylpyrrolidiny, amidinofenylpyrroliny, amidinofenylisoxazolidiny, amidinoindoly, amidinoazoly, deriváty bis-arylsulfonylaminobenzamidu a inhibitory peptidového faktoru Xa.

Farmaceutické prostředky a farmaceutické kombinace podle vynálezu mohou dále obsahovat látky pro léčení chorobných stavů kardiovaskulárního systému, které jsou

chemicky odlišné od substituovaných azetidionů a substituovaných β -laktamových sloučenin, jako jsou svrchu uvedené sloučeniny vzorce I až XI. Z těchto látek je možno uvést blokátory vápníkových kanálů, jako jsou clentiazemmaleát, amlodipinbesylát, isradipin, nimodipin, felodipin, nilvadipin, nifedipin, teludipinhydrochlorid, diltiazemhydrochlorid, belfosdil, verapamilhydrochlorid nebo fostedil, dále adrenergní blokátory, jako jsou fenspiridhydrochlorid, labetalolhydrochlorid, proroxan, alfuzosinhydrochlorid, acebutolol, acebutololhydrochlorid, alprenololhydrochlorid, atenolol, bunololhydrochlorid, carteololhydrochlorid, celiprololhydrochlorid, cetamololhydrochlorid, ciprololhydrochlorid, dexpropranolhydrochlorid, diacetololhydrochlorid, dilevalolhydrochlorid, esmololhydrochlorid, exaprololhydrochlorid, flestololsulfát, labetalolhydrochlorid, levobetaxololhydrochlorid, levobunololhydrochlorid, metalolhydrochlorid, metoprolol, metoprololtartrát, nadolol, pamatololsulfát, penbutolol sulfát, practolol, propranololhydrochlorid, sotalolhydrochlorid, timolol, timololmaleát, tiprenololhydrochlorid, tolamolol, bisoprolol, bisoprololfumarát nebo nebivolo, dále může jít o adrenergní stimulační látky, inhibitory enzymu pro přeměnu angiotenzinu ACE, jako benazeprilhydrochlorid, benazeprilát, captopril, delaprilhydrochlorid, sodnou sůl fosinoprilu, libenzapril, moexiprilhydrochlorid, pentopril, prindopril, chinaprilhydrochlorid, chinaprilát, ramipril, spiraprilhydrochlorid, spiraprilát, teprotid, enalaprilmaleát, lisinopril, vápenatou sůl zofenaprilu, perindoprilerbumin, použít je možno také antihypertenzivní látky, jakou jsou althiazid, benzthiazid, captopril, carvedilol, sodná sůl chlorothiazidu, clonidinhydrochlorid,

cyclothiazid, delaprilhydrochlorid, dilevalol hydrochlorid, doxazosinmesylát, sodná sůl fosinoprilu, guanfacinhydrochlorid, methyldopa, metoprololsukcinát, moexiprilhydrochlorid, monatepilmaleát, pelanserinhydrochlorid, fenoxymetazinhydrochlorid, prazosinhydrochlorid, primidolol, chinaprilhydrochlorid, chinaprilát, ramipril, terazosinhydrochlorid, candesartan, candesartancilexetil, telmisartan, amlodipinbesylát, amlodipinmaleát, bevantololhydrochlorid, dále látky, antagonizující receptor angiotensinu II, jako jsou candesartan, irbesartan, draselná sůl losartanu, candesartancilexetil nebo telmisartan, látky proti angine pectoris, jako jsou amlodipinbesylát, amlodipinmaleát, betaxololhydrochlorid, bevantololhydrochlorid, butoprozinhydrochlorid, carvedilol, cinapazetmaleát, metoprololsukcinát, molsidomin, monatepil maleát, primidolol, ranolazinhydrochlorid, tosifen nebo verapamilhydrochlorid, látky, rozšiřující koronární cévy, jako jsou fostedil, azaclorzinhydrochlorid, chromonarhydrochlorid, clonitrát, diltiazemhydrochlorid, dipyridamol, droprenilamin, erythrityltetrahydrát, isosorbiddinitrát, isosorbit mononitrát, lidoflazin, mioflazinhydrochlorid, mixidin, molsidomin, nicorandil, nifedipin, nisoldipin, nitroglycerin, oxprenolol hydrochlorid, pentrinitrol, perhexilinmaleát, prenylamin, propatyl-nitrát, terodilinhydrochlorid, tolamolol nebo verapamil a také diuretika, jde například o kombinací produkt hydrochlorothiazidu a spironolaktonu nebo hydrochlorothiazidu a triamterenu.

Farmaceutické prostředky nebo farmaceutické kombinace podle vynálezu mohou dále obsahovat látky, snižující koncentraci cukru v krvi u člověka. Tyto antidiabetické

látky jsou například látky, které současně snižují příjem energie nebo potlačují chuť k jídlu, nebo látky, které zvyšují energetický výdej. Vhodnými antidiabetickými látkami pro toto použití jsou například látky ze skupiny sulfonylmočovina, jako je acetohexamid, chlorpropamid, gliamilid, gliclazid, glimepirid, glipizid, glyburid, glibenclamid, tolazamid a tolbutamid, dále meglitinid, například repaglinid a nateglinid, látky ze skupiny biguanidů, jako metformin a buformin, inhibitory alfa-glukosidázy, jako jsou acarbosa, miglitol, camigliosa a voglibosa, některé látky ze skupiny peptidů, jako jsou amlintid, pramlintid, exendin a GLP-1 agonistické peptidy a také perorálně aplikovatelný inzulin nebo prostředky s obsahem inzulinu, který se uvolní až ve střevech. Celková denní dávka antidiabetických látek se může pohybovat v rozmezí 0,1 až 1000 mg jednorázově nebo ve 2 až 4 dílčích dávkách.

Také směsi kterýchkoliv farmakologicky účinných látek, tak jak byly svrchu popsány, je možno použít v prostředcích a farmaceutických kombinacích podle vynálezu.

Prostředky a farmaceutické kombinace podle vynálezu obvykle obsahují kromě účinných látek také farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a ředidla.

Účinné látky tedy budou obvykle použity ve směsi s vhodným nosičem a zpracovány pro perorální podání na tablety, kapsle, které mohou být plněny pevným, polotuhým nebo kapalným materiálem, dále prášky, určené pro rekonstituci, gely pro perorální podání, elixíry, dispergovatelné granuláty, sirupy, suspenze a podobně. Například pro perorální podání ve formě tablet nebo kapslí

je možno smísit účinnou látku s jakýmkoliv netoxickým inertním nosičem, vhodným pro perorální podání, jako je laktóza, škrob, sacharóza, selulóza, stearan hořečnatý, hydrogenfosforečnan vápenatý, síran vápenatý, mastek, mannitol, ethylalkohol v případě kapalných forem a podobně. V případě potřeby je možno použít vhodná pojiva, kluzné látky, desintegrační látky nebo barviva. Prášky a tablety mohou obsahovat 5 až 95 % účinné složky podle vynálezu.

Z vhodných pojiv je možno uvést škrob, želatinu, přírodní cukry, materiály na bazi kukuřice, přírodní a syntetické gumy, například akaciovou gumu, alginát sodný, karboxymethylcelulózu, polyethylenglykol a vosky. Z kluzných látek je možno uvést kyselinu boritou, benzoát sodný, octan sodný, chlorid sodný a podobně. Desintegrační látky zahrnují škrob, methylcelulózu, guarovou gumu a podobně. Použít je možno také sladidla a látky pro úpravu chuti. Některé ze svrchu uvedených pomocných látek budou dále podrobněji rozvedeny.

Prostředky podle vynálezu mohou být zpracovány také tak, aby se z nich uvolňovala účinná látka zpomaleně nebo řízeným způsobem a bylo tak dosaženo optimálního léčebného účinku, to znamená zejména inhibice vstřebávání sterolů a podobně. Vhodné lékové formě pro toto použití jsou například vrstvené tablety, které obsahují různé vrstvy s odlišnou rychlostí rozpadu nebo matrici pro řízené uvolňování, impregnovanou účinnými složkami a zpracovanou na formu tablet nebo kapslí.

Z kapalných lékových forem lze uvést roztoky, suspenze a amulze. Jako příklad je možno uvést roztoky ve vodě nebo ve směsi vody a propylenglykolu pro parenterální použití, v

případě perorálních roztoků, suspenzí a emulzí je naopak možno přidávat sladidla a další pomocné látky. Do kapalných lékových forem jsou zahrnuty také roztoky pro podání na nosní sliznici.

Aerosolové prostředky, vhodné pro inhalační podání, jsou například roztoky a také látky ve formě prášku, popřípadě v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, kterým může být například stlačený inertní plyn, jako dusík.

Pro přípravu čípků se nejprve roztaví vosk s nízkou teplotou tání, například směs glyceridů mastných kyselin jako kakaové máslo a účinná složka se homogenně disperguje mícháním nebo jiným způsobem mísení. Pak se roztavená homogenní směs vlije do forem vhodných rozměrů a nechá se zchladnout.

Vynález zahrnuje také práškové formy, určené pro přípravu kapalných forem těsně před perorálním nebo parenterálním podáním. Tyto práškové formy se těsně před podáním zpracují na roztoky, suspenze nebo emulze.

Účinné látky podle vynálezu je také možno aplikovat transdermálně. Transdermální prostředky mohou mít formu roztoků, krémů, emulzí a/nebo aerosolů nebo mohou být začleněny do náplastí pro transdermální podávání účinné látky, tak jak je to v oboru obvyklé.

S výhodou se účinné látky podávají perorálně, nitrožilně nebo podkožně.

S výhodou obsahuje farmaceutický prostředek dávku pro jednotlivé podání. V tomto případě je prostředek rozdělen na jednotlivé dávky, obsahující příslušné množství účinných látek pro daný účel.

Pod pojmem „léčebně účinné množství“ se rozumí takové množství účinné látky, například látky, sekvestrující žlučové kyseliny, látky, vyvolávající inhibici vstřebávání sterolů nebo jiných účinných látek, které vyvolá biologickou nebo léčebnou odpověď ve tkáni, systému nebo v celém organismu tak, že dojde ke zmírnění příznaků sitosterolemického stavu nebo choroby nebo ke zpomalení nebo zábraně progresu tohoto chorobného stavu, to znamená ke snížení koncentrace sterolů a/nebo 5 α -stanolu v krevní plasmě nebo tkáních a/nebo k prevenci nebo snížení rizika výskytu různých příhod, například koronárních příhod.

Pod pojmem „kombinační léčení“ nebo „farmaceutická kombinace“ se rozumí podávání dvou nebo většího počtu účinných látek, například látek, vyvolávajících inhibici vstřebávání sterolů nebo látek, sekvestrujících žlučové kyseliny nebo jiných účinných látek tak, že dojde k prevenci nebo ke zmírnění příznaků sitosterolemie a/nebo se zmírní koncentrace sterolů v plasmě a tkáních s následným příznivým účinkem na cévní systém. Pod pojmem „cévní“ se rozumí kardiovaskulární systém, cerebrovaskulární systém a jejich kombinace. Účinné látky, které mají být použity v kombinaci, je možno aplikovat současně nebo v oddělených lékových formách. To znamená, že toto podávání zahrnuje i následné podávání jednotlivých účinných látek. V kterémkoliv z uvedených příkladů bude mít tato farmaceutická kombinace příznivý účinek při léčení sitosterolemických chorobných stavů a/nebo při snížení

koncentrace sterolů v krevní plasmě a ve tkáních. Potenciální výhodou použití takových kombinací může být snížení množství jednotlivých účinných látek nebo celkového množství látek, které se podávají k dosažení požadovaného účinku. Účinné látky pro kombinaci je možno volit tak, aby bylo dosaženo širší škály doplňkových účinků na organismus.

Denní dávka inhibitorů vstřebávání sterolů se s výhodou pohybuje v rozmezí 0,1 až 30 mg/kg, výhodná dávka je 0,1 až 15 mg/kg. U člověka s hmotností 70 kg se tedy bude celková dávka za den pohybovat v rozmezí 1 až 1000 mg inhibitoru vstřebávání sterolů, tato dávka se podává jednorázově nebo ve dvou až čtyřech dílčích dávkách. Přesnou dávku musí vždy stanovit ošetřující lékař v závislosti na účinnosti podávané látky, na věku, hmotnosti, celkovém stavu nemocného a také na jeho reakci na léčení.

V případě prostředků podle vynálezu, v nichž se inhibitory vstřebávání sterolů podávají současně nebo v kombinaci s látkami, sekvestrujícími žlučové kyseliny, se typická denní dávka látky, sekvestrující žlučové kyseliny s výhodou pohybuje v rozmezí 0,1 až 80 mg/kg, tato látka se podává jednorázově nebo rozděleně, obvykle jednou nebo dvakrát denně. Například se s výhodou podává 10 až 40 mg v jedné dávce jeden až dvakrát denně, takže celková denní dávka je 10 až 80 mg. Přesnou dávku inhibitoru vstřebávání sterolů a látky, sekvestrující žlučové kyseliny, musí stanovit ošetřující lékař v závislosti na věku, hmotnosti, celkovém stavu nemocného a jeho reakci na léčení.

V případě, že se inhibitory vstřebávání sterolů a látky, sekvestrující žlučové kyseliny podávají ve formě oddělených lékových forem, nemusí být počet dávek každé z

uvedených složek za den tentýž, například může mít jedna ze složek delší dobu účinku a bude ji tedy možno podávat méně často.

V případě farmaceutického prostředku, v němž se inhibitory vstřebávání sterolů podávají současně nebo v kombinaci s látkou, snižující koncentraci lipidů, bude typická denní dávka pro látky, snižující koncentraci lipidů obvykle v rozmezí 0,1 až 80 mg/kg jednorázově nebo v dílčích dávkách, podávaných obvykle jednou nebo dvakrát denně. Například v případě inhibitorů HMG CoA reduktázy se s výhodou podává 10 až 40 mg jeden až dvakrát denně, takže celková denní dávka bude 10 až 80 mg denně. V případě jiných látek, snižujících koncentraci lipidů, se podává 1 až 1000 mg v dávce, podávané jeden až dvakrát denně, takže celková denní dávka je 1 až 2000 mg. Přesnou dávku inhibitorů vstřebávání sterolů a látek, snižujících koncentraci lipidů, musí vždy stanovit ošetřující lékař v závislosti na účinnosti podávané látky a na věku, hmotnosti a stavu nemocného a na jeho reakci na léčení.

V případě, že se inhibitory vstřebávání sterolů a látky, snižující koncentraci lipidů podávají v oddělených lékových formách, nemusí být počet dávek každé ze složek stejný, protože jedna ze složek například může mít delší trvání účinku a bude proto možno ji podávat méně často.

Farmaceutické prostředky a lékové formy podle vynálezu je možno připravit při použití běžných farmaceutických postupů. V následujících příkladech složení farmaceutických prostředků budou uvedeny některé lékové formy podle vynálezu. Pojem „účinná látka“ označuje substituovaný

azetidinon, β -laktamovou sloučeninu nebo sloučeninu kteréhokoliv ze vzorců I až XI svrchu.

Příklad A

Tablety

č.	složka	mg/tableta	mg/tableta
1	účinná látka	100	500
2	laktóza USP	122	113
3	potravinářský kukuřičný škrob jako 10% pasta v čištěné vodě	30	40
4	potravinářský kukuřičný škrob	45	40
5	stearan hořečnatý	3	7
	celkem	300	700

Způsob výroby

Složky 1 a 2 se smísí 10 až 15 minut ve vhodném mísícím zařízení. Směs se granuluje po přidání složky 3. Vlhký granulát se protlačí hrubým sítem například s průměrem otvorů 0,63 cm v případě potřeby. Pak se vlhký granulát usuší a v případě potřeby se nechá projít sítem, načež se 10 až 15 minut mísí se složkou 4. Pak se přidá složka 5 a směs se ještě 1 až 3 minuty mísí, načež se slisuje na tabletovacím stroji na tablety vhodného rozměru a hmotnosti.

Příklad B

Kapsle

č.	složka	mg/kapsle	mg/kapsle
1	účinná látka	100	500
2	laktóza USP	106	123
3	potravinářský kukuřičný škrob	40	70
4	stearan hořečnatý NF	4	7
	celkem	250	700

Způsob výroby

Smísí se složky 1, 2 a 3 celkem 10 až 15 minut ve vhodném mísícím zařízení. Přidá se složka 4 a směs se mísí ještě 1 až 3 minuty. Pak se směs plní do dvoudílných kapslí z tvrdé želatiny ve vhodném zařízení.

Příklad C

Tablety

č.	složka	mg/tableta
1	účinná látka I	10
2	monohydrát laktózy NF	55
3	mikrokrystalická celulóza NF	20
4	polyvinylpyrrolidon K29-32 USP	4
5	sodná sůl zesítné karmelózy NF	8
6	laurylsíran sodný	2
7	stearan hořečnatý NF	1
	celkem	100

Způsob výroby

Složka 4 se ve vhodném zařízení smísí s čištěnou vodou za vzniku roztoku pojiva. Tímto roztokem a pak vodou se

postříkuje směs složek 1, 2, 6 a části složky 5 ve vířivé vrstvě za vzniku granulátu. Pak se granulát suší tak, že se ponechá ve vířivé vrstvě. Po usušení se granulát nechá projít sítím a smísí se se složkou 3 a zbytkem složky 5. Přidá se složka 7 a výsledná směs se promísí a pak se na vhodném tabletovacím stroji lisuje na tablety příslušné velikosti a hmotnosti.

Svrchu popsaná tableta může být podávána spolu s tabletou, kapslí a podobně, obsahující příslušnou dávku jiné účinné lávky, například látky sekvstrující žlučové kyseliny.

Prostředky, obsahující jiné látky, snižující koncentraci lipidů, jsou v oboru dobře známy. Je zřejmé, že v případě, že mají být podávány dvě účinné látky v jediném farmaceutickém prostředku, je možno svrchu uvedené lékové formy snadno modifikovat k tomuto účelu.

Prostředky podle vynálezu mohou vyvolat inhibici vstřebávání sitosterolu ve střevě na živočišném modelu, jak bude dále uvedeno v příkladové části. To znamená, že uvedené prostředky jsou hypositosterolemické prostředky vzhledem ke své schopnosti vyvolat inhibici vstřebávání sitosterolu ve střevech a je tedy možno je použít k léčení a/nebo prevenci cévních onemocnění, arteriosklerózy, atherosklerózy a sitosterolemie u savců, zvláště člověka.

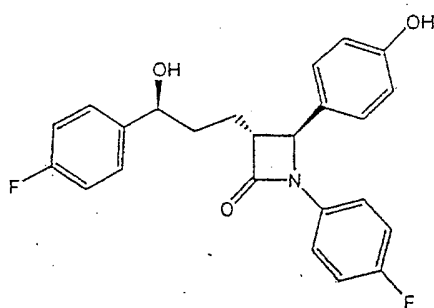
Prostředky podle vynálezu tedy obsahují účinné množství alespoň jedné látky, vyvolávající inhibici sterolu a/nebo stanolu, čímž dochází ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, například

fytoosterolu, 5 α -stanolu a směsí těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních.

Pro účely vynálezu je možno použít nejen volné inhibitory vstřebávání sterolu, nýbrž i jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty a také jejich prekursory.

Podle jednoho z možných provedení se vynález týká farmaceutické kombinace, která obsahuje

a) první množství sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

a

b) druhé množství látky, snižující koncentraci lipidů, přičemž první množství a druhé množství celkem tvoří léčebně účinnou dávku pro léčení nebo prevenci sitosterolemie u savců.

Normální koncentrace sitosterolu v krevní plasmě u člověka je obvykle nižší než 0,2 mg/dl. Homozygotní sitosterolemický jedinec může mít koncentraci sitosterolu daleko vyšší než 0,2 mg/dl, typicky 7 až 60 mg/dl nebo ještě vyšší. Heterozygotní sitosterolemický jedinec má rovněž koncentraci sitosterolu vyšší než 0,2 mg/dl, typicky však pouze 0,3 až 1 mg/dl nebo vyšší.

Prostředky a farmaceutické kombinace podle vynálezu mohou snížit koncentraci alespoň jednoho sterolu v krevní plasmě a/nebo ve tkáních. Může jít o fytosteroly, jako jsou sitosterol, campesterol, stigmasterol a avenosterol a/nebo alespoň jeden stanol, jako jsou 5 α -stanoly, jako cholestanol, 5 α -campestanol nebo 5 α -sitostanol, může jít také o směsi těchto látek, popřípadě v kombinaci s cholesterolem. Koncentraci v plasmě a/nebo v tkáních je možno snížit podáváním účinného množství alespoň jednoho farmaceutického prostředku nebo farmaceutické kombinace s obsahem alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu. Snížení koncentrace sterolů v krevní plasmě a/nebo ve tkáních může tvořit 1 až 70 %, obvykle 10 až 50 % koncentrace, naměřené před podáváním alespoň jednoho farmaceutického prostředku svrchu uvedeného složení. Způsoby měření celkové koncentrace cholesterolu a LDL cholesterolu v krvi jsou známy a jsou uvedeny například v mezinárodní přihlášce WO 99/38498, str. 11. Způsoby měření koncentrace jiných sterolů v krevním séru jsou uvedeny v publikaci H. Gylling a další, Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population, J. Lipid Res. 40, 593-600, 1999.

Koncentraci sterolů v krevní plasmě a/nebo ve tkáních je možno u savců snížit účinným podáváním alespoň jednoho prostředku s obsahem alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu a/nebo stanolu a účinného množství alespoň jedné látky, sekvestrující žlučové kyseliny.

Podle dalšího provedení je možno koncentraci sterolů v krevní plasmě a/nebo ve tkáních snížit tak, že se podává prostředek, který obsahuje alespoň jeden inhibitor

vstřebávání sterolu a/nebo stanolu a účinné množství alespoň jedné látky, snižující koncentraci lipidů.

Snížení koncentrace sterolů, odlišných od cholesterolu, v krevní plasmě nebo ve tkáních, například snížení koncentrace fytosterolu a/nebo 5α -stanolu u savců, může napomáhat léčení a/nebo prevenci cévních chorobných stavů, například zánětlivých stavů, arteriosklerózy, atherosklerózy, hypercholesterolemie a sitosterolemie, takže je možno zabránit vzniku kardiovaskulárních příhod, mrtvice a obezity.

Vaskulární onemocnění je pojem, který široce zahrnuje všechny poruchy krevních cév včetně malých a velkých tepen a žil a krevního průtoku. Nejvíce převažující formou cévního onemocnění je arterioskleróza. Jde o stav, spojený se ztlustěním a ztvrdnutím stěny tepen. Arterioskleróza velkých cév se označuje jako atheroskleróza. Atheroskleróza je převažujícím faktorem pro vznik cévních poruch, například onemocnění koronárních tepen, výduť aorty, arteriální onemocnění dolních končetin a cerebrovaskulární onemocnění.

Při použití farmaceutických prostředků a farmaceutických kombinací je možno vyloučit nebo snížit riziko výskytu fatálních i jiných kardiovaskulárních příhod u nemocných, u kterých před podáváním uvedených látek ještě nedošlo k projevům koronárního onemocnění i u těch nemocných, u nichž k těmto projevům již došlo. Pod pojmem „kardiovaskulární příhoda“ se rozumí například fatální nebo nefatální akutní koronární příhody, periferní cévní onemocnění, trvalá angina a nedostatečnost mozkových cév, projevující se například mrtvicí. Pod pojmem velká

koronární příhoda se rozumí fatální infarkt myokardu, srdeční smrt a náhlá smrt, k níž dochází 1 až 24 hodin po kolapsu a také nefatální infarkty myokardu, projevující se na Q-vlně nebo i infarkty myokardu bez klinických projevů včetně nestabilní anginy pectoris. Infarkt myokardu zahrnuje infarkty, které se projevují Q-vlnou i bez tohoto projevu včetně subklinických infarktů.

Při použití prostředků podle vynálezu nebo farmaceutických kombinací je tedy možno snížit riziko kardiovaskulárních příhod nebo úplně zabránit těmto příhodám tak, že se podává účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu a/nebo stanolu ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, například fytosterolu, alespoň jednoho stanolu, například 5 α -stanolu nebo směsí těchto látek v krevním oběhu nebo ve tkáních.

Při použití farmaceutických prostředků nebo kombinací podle vynálezu je tedy možno snížit riziko nebo zabránit vzniku kardiovaskulárních příhod při podávání alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu u savců, u nichž se před začátkem podávání koronární srdeční onemocnění klinicky nijak neprojevovalo.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Vyhodnocení in vivo u myší

Účinnost sloučeniny vzorce VIII u myší byla stanovena následujícím způsobem:

Samci knockoutovaných myší ApoE ve stáří 6 týdnů byly získány od Jackson Laboratory spolu se stejně starým kmenem C57BL/J. Myši byly uloženy po 5 v klecích při normálním světelném cyklu a bylo jim podáváno běžné krmivo. 26 myší každého kmene bylo zváženo a uloženo po jedné myši na klec v zavěšených drátěných klecích při normálním světelném cyklu a bylo jim podáváno běžné krmivo. Po 3 dnech byly myši znovu zváženy. Podle tělesné hmotnosti byly myši rozděleny na 5 skupin pro jednotlivé typy podávání účinných látek: kontroly (kukuřičný olej) a prostředky s obsahem sloučeniny VIII v dávce 0,3, 1, 3 a 10 mg/kg denně.

Příprava prostředku s obsahem sloučeniny VIII na bazi průměrné hmotnosti myší 22 g:

Dávka sloučeniny VIII (mg/ml/den)

10 mg/kg/den v 0,1 ml kukuřičného oleje

3 mg/kg v 0,1 ml kukuřičného oleje

1 mg/kg v 0,1 ml kukuřičného oleje

0,3 mg/kg v 0,1 ml kukuřičného oleje

Sloučenina VIII (ml) + kukuřičný olej (ml)

2,2 mg/ml . 10 ml = 22 mg v 10 ml kukuřičného oleje

3 ml 10 mg/kg + 7 ml kukuřičného oleje

3 ml 3 mg/kg + 6 ml kukuřičného oleje

2 ml 1 mg/kg + 4,67 ml kukuřičného oleje

25.07.03

Myším byla zavedena žaludeční sonda 30 minut před podáním ^{14}C -cholesterolu (NEN, NEC 018) a ^3H -sitosterolu (NEN, CUS 030T). Radioaktivní materiál byl připraven z následujících složek:

114 μl ^3H -sitosterolu v zásobním roztoku (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ v ethanolu),
1,425 ml ^{14}C -cholesterolu v zásobním roztoku (40 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ v ethanolu),
5,7 mg cholesterolu, Sigma C 8667,
5,7 mg β -sitosterolu, Sigma S 1270,
ethanol byl odstraněn pod dusíkem,
bylo přidáno 5,7 ml kukuřičného oleje a směs byla zahřáta na 60 °C a protřepávána 1 hodinu.

Každá dávka s objemem 0,1 ml obsahovala 2 μCi ^3H -sitosterolu, 0,1 mg chladného neradioaktivního sitosterolu, 1 μCi ^{14}C -cholesterolu a 0,1 mg chladného neradioaktivního cholesterolu. Radioaktivita byla ověřena na měření 5 vzorků po 10 ml na počítači Beckman LSC (kapalinový scintilační počítač). Triciovaný sitosterol byl použit jako „neabsorbovatelná“ značící látka pro srovnání vstřebávání ^{14}C -cholesterolu u myši při sledování cholesterolu v trusu myší.

Po 4, 5 a 6 dnech byl shromažďován trus myší a byl uložen při teplotě -20 °C v lahvičkách, pak byla podána poslední dávka sloučeniny vzorce VIII. Pokus byl ukončen sedmého dne usmrcením myší exsangvinací, pak byla vyjmuta a zvážena játra. Do lahviček byly uloženy vzorky jater, šlo o 3 vzorky po přibližně 250 mg. Vzorky jater byly podrobeny působení 1 ml 1N NaOH přes noc při teplotě 60 °C, pak byly

vzorky neutralizovány přidáním 0,1 ml 12N HCl a počítacem byl určen obsah ^{14}C a ^3H . Krevní vzorky byly ponechány 1 hodinu při teplotě místnosti k vytvoření sraženiny a pak odstředěny 15 minut při 1000 g. V séru byl určen celkový cholesterol způsobem podle publikace Wako CII a Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol. Clin. Chem. 1974, 20, 470-475. Mimoto byla stanovena ve 2krát 50 μl radioaktivita. Vzorky trusu byly analyzovány na radioaktivitu po spálení v oxidačním zařízení (Packard) na zařízení Beckman LSC.

V tomto pokusu bylo prokázáno, že myši divokého typu, C57BL/6J a myši, deficientní na apoprotein ApoE KO absorbovaly 0,15-0,38 % původní dávky ^3H -sitosterolu v játrech. V případě podání sloučeniny vzorce VIII došlo v závislosti na podané dávce k inhibici vstřebávání a tím i k inhibici hromadění sitosterolu v játrech, jak je shrnuto v následující tabulce 1.

Tabulka 1. Účinek sloučeniny VIII na vstřebávání sitosterolu u myší

Kmen myší	Ošetření	% podané dávky ^3H sitosterolu v játrech (celá játra)		
		průměr $\pm$ sem		p =
C57BL/6J	kontrola	0,1479	$\pm 0,0337$	
	sloučenina VIII 0,3 mg/kg	0,1093	$\pm 0,0143$	
	Sloučenina VIII 1 mg/kg	0,0588	$\pm 0,0115$	0,046
	Sloučenina VIII 3 mg/kg	0,0489	$\pm 0,0067$	0,024

	Sloučenina VIII 10 mg/kg	0,0552	$\pm 0,0151$	0,040
ApoE KO	kontrola	0,3773	$\pm 0,0525$	
	sloučenina VIII 0,3mg/kg	0,1863	$\pm 0,246$	0,013
	Sloučenina VIII 1 mg/kg	0,1019	$\pm 0,0225$	0,0019
	Sloučenina VIII 3 mg/kg	0,0772	$\pm 0,0050$	0,0023
	Sloučenina VIII 10 mg/kg	0,0780	$\pm 0,0179$	0,0017

N = 4 až 6 myši na jednu dávku

sem = standardní odchylka od průměru

p = pravděpodobnost

Příklad 2

Vyhodnocení in vivo u člověka

Zkouška byla provedena jako dvojitá slepá zkouška s kontrolou, při níž bylo podáváno placebo při náhodném rozdělení nemocných do skupin a trvala 8 týdnů. Bylo užito 37 nemocných, u nichž byla dříve diagnostikována homozygotní sitosterolemie, byla podávána sloučenina vzorce VIII (n=30) nebo placebo (n=7).

Ošetření A: sloučenina vzorce VIII byla podávána perorálně v jednorázové dávce 10 mg denně.

Ošetření B: placebo, úpravou podobné sloučenině vzorce VIII v dávce 10 mg bylo podáváno perorálně jednou denně každé ráno po 8 za sebou následujících dnů.

V průběhu pokusu byly nemocní instruováni k udržování diety s nízkým obsahem cholesterolu stupně 1 (NCEP).

Nemocní byli rovněž instruováni, aby přijímali potravu podle předepsaného rozvrhu a před rozdělením do skupin i v průběhu léčení byli sledováni. Výsledky analýzy s ohledem na dodržovanou dietu byly vyhodnoceny pro každou osobu jako poměr požitého nasyceného tuku a cholesterolu k celkovému energetickému příjmu, RISCC a také s ohledem na složky potravy. Skóre RISCC udává potenciál diety ovlivnit koncentraci lipidů v plasmě. Skóre 14 až 20 je v souladu se stupněm 1 diety NCEP.

Stanovení lipidů a lipoproteinů

Lipoproteincholesterol s nízkou hustotou, LDL-C byl udáván jako přímá koncentrace v plasmě, která byla stanovena po standardním odstředění v ultraodstředivce a po vysrážení, vlastní analýza byla provedena podle publikace Manual of Laboratory Operations: Lipid Research Clinics Program Report. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare publication, 1974, NIH75-628, sv. 1. Koncentrace v plasmě byla hodnocena podle Freidewaldovy rovnice: $LDL-C = \text{celkový cholesterol} - (\text{triglyceridy}/5) - \text{lipoproteincholesterol s vysokou hustotou (HDL-C)}$.

Celkový cholesterol a triglyceridy byly stanoveny enzymaticky při použití analyzátoru Hitachi 747, postup byl popsán v publikaci Steiner PM, Freidel J, Bremner WF, Stein EA: Standardization of micromethods for plasma cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol with the Lipid Clinics' methodology. J Clin Chem Clin Biochem 1981, 19, 850.

HDL-C byl stanoven enzymaticky po vysrážení heparinu a hořčíku způsobem podle publikace Steele WB, Koehle DF, Azar MM, Blaszkowski TP, Kuba K, Dempsey ME: Enzymatic determinations of cholesterol in high density lipoprotein fractions prepared by precipitation technique. Clin Chem 1976, 22, 98-101.

Rostlinné steroly, to znamená sitosterol a campesterol v plasmě a LDL-C byly stanoveny ve dni 1 pro zjištění základních hodnot a na konci pokusu, kdy byl stanoven průměr z týdnů 6 a 8 způsobem podle publikací Salen, Gerald, Shore, Virgie, Tint, GS, Forte, T, Shefer, S, Horak, I, Horak, E, Dayal, B, Nguyen, L, Batta, AK, Lindgren, FT, Kwiterovich, Jr, PO, Increased sitosterol absorption, decreased removal and expanded body pools compensate for reduced cholesterol synthesis in sitosterolemia with xanthomatosis, J Lipid Res, sv. 30, pp. 1319-30, 1989 a Lutjohann, D, Bjorkhem, I, Beil, UF, and von Bergmann, K, Sterol absorption and sterol balance in phytosterolemia evaluated by deuterium-labeled sterols: effect of sitostanol treatment J Lipid Res. sv. 36, 8, s. 1763-73, 1995.

Výsledky

Průměrná (S.E.) procentuální odchylka od základní hodnoty na konci pokusu pro rostlinné steroly a LDL-C (průměr, 95% CI) je shrnuta v následující tabulce 1.

Tabulka 1.

Ošetření	Sitosterol	Campesterol	LDL-C
A	-21,0% (2,8%)	-24,3% (2,9%)	-13,6% (-21,7%, -5,5%)

B(kontr.) 4,0% (5,3%) 3,2% (5,5%) 16,7% (31,6%,
64,9 %)

Současné podávání 10 mg sloučeniny vzorce VIII bylo dobře snášeno a vyvolalo statisticky významné snížení ($p < 0,001$) sitosterolu a campesterolu ve srovnání s podáváním placeba.

Příprava sloučeniny vzorce VIII

Stupeň 1: K roztoku 41 g, 0,25 mol (S)-4-fenyl-2-oxazolidinonu ve 200 ml methylenchloridu se přidá 2,5 g, 0,02 mol 4-dimethylaminopyridinu a 84,7 ml, 0,61 mol triethylaminu a reakční směs se zchladí na 0 °C. Přidá se 50 g, 0,3 mol methyl-4-(chlorformyl)butyrátu ve formě roztoku v 375 ml methylenchloridu po kapkách v průběhu 1 hodiny a reakční směs se nechá zteplat na 22 °C. Po 17 hodinách se přidá ještě 100 ml 2N roztoku kyseliny sírové ve vodě, vrstvy se oddělí a organická vrstva se postupně promyje 10% roztokem NaOH, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá semikrystalický produkt.

Stupeň 2: K roztoku 18,2 ml, 0,165 mol chloridu titaničitého v 600 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 16,5 ml, 0,055 mol isopropoxidu titaničitého. Po 15 minutách se přidá 49,0 g, 0,17 mol produktu ze stupně 1 v roztoku ve 100 ml methylenchloridu. Po 5 minutách se přidá 65,2 ml, 0,37 mol diisopropylethylaminu DIPEA a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C, pak se zchladí na -20 °C a přidá se 114,3 g, 0,37 mol pevného

4-benzyloxybenzeliden(4-fluor)anilinu. Pak se reakční směs 4 hodiny energicky míchá při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, po této době se přidá kyselina octová v roztoku methylenchloridu po kapkách v průběhu 15 minut, reakční směs se nechá zteplat na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se $2\text{N H}_2\text{SO}_4$. Reakční směs se ještě 1 hodinu míchá, pak se vrstvy oddělí, promyje se vodou a organická vrstva se vysuší. Surový produkt se nechá krystalizovat ze směsi ethanolu a vody, čímž se získá čistý meziprodukt.

Stupeň 3: K roztoku 8,9 g, 14,9 mmol produktu ze stupně 2 ve 100 ml toluenu se při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 7,50 ml, 30,3 mmol N,O-bis(trimethylsilyl)acetamidu BSA. Po 0,5 hodině se přidá ještě 0,39 g, 1,5 mmol pevného TBAF a reakční směs se míchá ještě 3 hodiny při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak se reakční směs zchladí na $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se 10 ml methanolu. Reakční směs se promyje 1N HCl , 1N NaHCO_3 a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a pak se organická vrstva vysuší síranem hořečnatým.

Stupeň 4: K roztoku 0,94 g, 2,2 mmol produktu ze stupně 3 ve 3 ml methanolu, se přidá 1 ml vody a 102 mg, 2,4 mmol $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pak se přidá ještě 54 mg, 1,3 mmol $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. Po celkem 2 hodinách se přidá 1N HCl v ethylacetátu, vrstvy se oddělí, organická vrstva se vysuší a odpaří se ve vakuu. K roztoku 0,91 g, 2,2 mmol výsledného produktu v methylenchloridu se při $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá 0,29 ml, 3,3 mmol ClCOCOCl a směs se ještě 16 hodin míchá. Pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu.

Stupeň 5: K míchané suspenzi 4,4 mmol chloridu 4-fluorfenylzinečnatého, připraveného ze 4,4 ml, 4,4 mmol 4-fluorfenylmagneziumbromidu (1M v THF) a 0,6 g, 4,4 mmol chloridu zinečnatého při teplotě $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá 0,25 g, 0,21

mmol tetrakis(trifenylfosfin)paladia a pak 0,94 g, 2,2 mmol produktu ze stupně 4 v roztoku ve 2 ml THF. Reakce se hodinu míchá při teplotě 0 °C a pak ještě 1/2 hodiny při teplotě 22 °C. Pak se přidá 5 ml 1N HCl a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se odpaří na olejovitou kapalinu, která se čistí chromatografií na silikagelu, čímž se získá 1-(4-fluorfenyl)-4(S)-(4-hydroxyfenyl)-3(R)-(3-oxo-3-fenylpropyl)-2-azetidinon.

HRMS pro $C_{24}H_{19}F_2NO_3$, vypočteno 408,1429, nalezeno 408,1411.

Stupeň 6: K 0,95 g, 1,91 mmol produktu ze stupně 5 ve 3 ml THF se přidá 120 mg, 0,43 mmol (R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborolu a směs se zchladí na -20 °C. Po 5 minutách se v průběhu 1/2 hodiny po kapkách přidá 0,85 ml, 1,7 mmol komplexu hydroborátdimethylsulfidu (2M v THF). Po celkem 1,5 hodině se přidá methanol a 1N HCl a reakční směs se extrahuje ethylacetátem, čímž se získá 1-(4-fluorfenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorfenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-[4-(fenylmethoxy)fenyl]-2-azetidinon, sloučenina 6A-1 ve formě oleje. 1H NMR v $CDCl_3$ d H_3 = 4,68, J=2,3 Hz. Cl (M+H) 500.

Při použití (S)-tetrahydro-1-methyl-3,3-difenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborolu se získá odpovídající 3(R)-hydroxypropylazetidinon, sloučenina 6B-1. 1H v $CDCl_3$ d H_3 = 4,69, J = 2,3 Hz, Cl (M+H) 500.

K roztoku 0,4 g, 0,8 mmol sloučeniny 6A-1 ve 2 ml ethanolu se přidá 0,03 g 10% Pd/C a reakční směs se míchá 16 hodin pod tlakem vodíku 0,42 MPa. Pak se reakční směs zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá sloučenina 6A s teplotou tání 164 až 166 °C. Cl (M+H) 410.

$[\alpha]_D^{25} = -28,1^\circ$ (c 3, CH₃OH). Elementární analýza pro C₂₄H₂₁F₂NO₃: vypočteno C 70,41, H 5,17, N 3,42 %, nalezeno C 70,25, H 5,19, N 3,54 %.

Obdobným způsobem je možno zpracovat sloučeninu 6B-1 k získání sloučeniny 6B s teplotou tání 129,5 až 132,5 °C. CI (M+H) 410. Elementární analýza pro C₂₄H₂₁F₂NO₃: vypočteno C 70,41, H 5,17, N 3,42 %, nalezeno C 70,30, H 5,14, N 3,52 %.

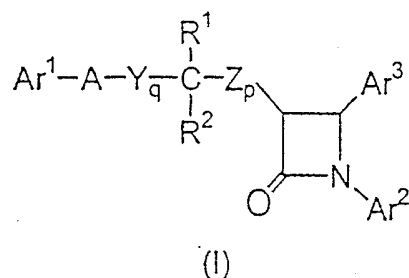
Stupeň 6' (alternativní): K roztoku 0,14 g, 0,3 mmol produktu ze stupně 5 ve 2 ml ethanolu se přidá 0,03 g 10% Pd/C a reakční směs se míchá 16 hodin pod tlakem vodíku 0,42 MPa. Pak se reakční směs zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá směs sloučenin 6A a 6B v poměru 1:1.

Je zřejmé, že by bylo možno uskutečnit ještě řadu modifikací a změn, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu, takže vynález nemůže být omezen na provedení, která jsou popsána v příkladové části.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob léčení nebo prevence sitosterolemie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu nebo jeho prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu tohoto prekursoru nebo směs uvedených látek.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce I



nebo isomerů těchto sloučenin, nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů těchto látek nebo jejich isomerů, nebo prekursorů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich isomerů, solí nebo solvátů, kde

Ar¹ znamená R³-substituovaný aryl,

Ar² znamená R⁴-substituovaný aryl,

Ar³ znamená R⁵-substituovaný aryl,

Y a Z se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CH(nižší alkyl)- a -C(di-nižší alkyl)-,

A znamená -O-, -S-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

R¹ se volí ze skupiny -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ a -O(CO)NR⁶R⁷,

R² se volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl a aryl nebo

R^1 a R^2 společně tvoří $=O$,

q znamená 1, 2 nebo 3,

p znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

R^5 znamená 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$,

$-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -nižší alkyl,

$-NR^6SO_2$ -aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}$ -alkyl,

$-S(O)_{0-2}$ -aryl, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogen,

m-halogen, o-nížší alkyl, m-nížší alkyl, $-(\text{nižší alkylen})-$

$COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$, R^3 a R^4 nezávisle znamenají 1 až 3

substituenty, nezávisle vybrané ze skupiny R^5 , atom vodíku,

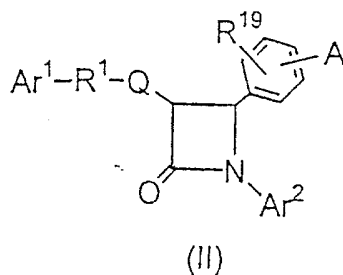
p-nížší alkyl, aryl, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogen,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší

alkyl, aryl a aryl-substituovaný nižší alkyl a

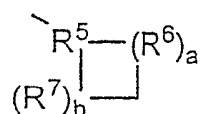
R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo aryl-substituovaný nižší alkyl.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce II

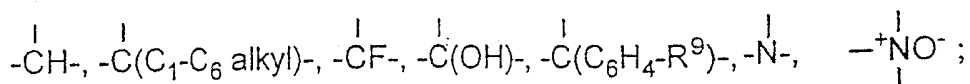


zahrnutý jsou také isomery sloučenin obecného vzorce II, jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty isomerů sloučenin obecného vzorce II nebo prekursory sloučenin obecného vzorce II a jejich isomery, soli nebo solváty, kde A se volí ze skupiny R^2 -substituovaný heterocykloalkyl,

R^2 -substituovaný heteroaryl, R^2 -substituovaný heterocykloalkyl, kondenzovaný s benzenovým kruhem a R^2 -substituovaný heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem,
 Ar^1 znamená aryl nebo R^3 -substituovaný aryl,
 Ar^2 znamená aryl nebo R^4 -substituovaný aryl,
 Q znamená chemickou vazbu nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidinonového kruhu spiroskupinu obecného vzorce

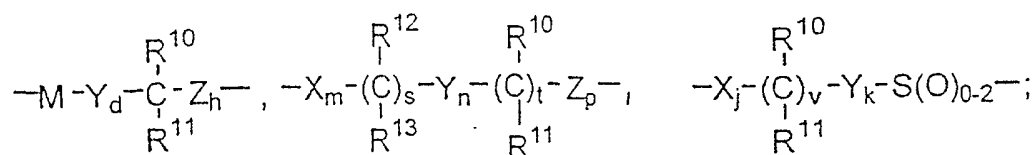


R^1 se volí ze skupiny
 $-(CH_2)_q-$, kde q znamená 2 až 6 za předpokladu, že v případě, že Q tvoří spirokruh, může q znamenat také 0 nebo 1,
 $-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, kde G znamená $-O-$, $-C(O)-$, fenylenovou skupinu, $-NR^8-$ nebo $-S(O)_{0-2}-$, e znamená 0 až 5 a r znamená 0 až 5 za předpokladu, že $e + r = 1$ až 6,
 $-(C2-C6alkenyl)-$ a
 $-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde V znamená $C3-C6$ cykloalkylenovou skupinu, f znamená 1 až 5 a g znamená 0 až 5 za předpokladu, že $f + g = 1$ až 6,
 R^5 znamená



R^6 a R^7 se nezávisle volí ze skupiny $-CH_2-$, $-CH(C1-C6alkyl)-$, $-C(di-C1-C6alkyl)-$, $-CH=CH-$ a $-C(C1-C6alkyl)=CH-$ nebo tvoří R^5 se sousedícím R^6 nebo se sousedícím R^7 skupinu $-CH=CH-$ nebo $-CH=C(C1-C6alkyl)-$,
 a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0 a za předpokladu,

že v případě, že R^6 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}(\text{C1-C6alkyl})=\text{CH}-$, pak $a = 1$ a za předpokladu, že v případě, že R^7 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}(\text{C1-C6alkyl})=\text{CH}-$, pak $b = 1$ a za dalšího předpokladu, že v případě, že $a = 2$ nebo 3 , mohou být skupiny ve významu R^6 stejné nebo odlišné a za předpokladu, že v případě, že b znamená 2 nebo 3 , mohou být skupiny ve významu R^7 stejné nebo odlišné, přičemž v případě, že Q znamená chemickou vazbu, může R^1 znamenat také



M znamená $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_2-$,

X , Y a Z nezávisle znamenají některou ze skupin $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C1-C6alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-C1-C6alkyl})$,

R^{10} a R^{12} se nezávisle volí ze skupin $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,

R^{11} a R^{13} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C1-C6alkyl a aryl nebo tvoří R^{10} a R^{11} skupinu $=\text{O}$, nebo tvoří R^{12} a R^{13} skupinu $=\text{O}$,

d znamená 1 , 2 nebo 3 ,

h znamená 0 , 1 , 2 , 3 nebo 4 ,

s znamená 0 nebo 1 , t znamená 0 nebo 1 , m , n a p nezávisle znamenají 0 až 4 za předpokladu, že alespoň 1 ze symbolů s a t znamená 1 a součet m , n , p , s a t je 1 až 6 , za předpokladu, že v případě, že $p = 0$ a $t = 1$, pak součet m ,

s a n znamená 1 až 5 a za předpokladu, že v případě, že $p = 0$ a $s = 1$, pak součet m, t a s je 1 až 5,

v znamená 0 nebo 1,

j a k nezávisle znamenají 1 až 5 za předpokladu, že součet j, k a v je 1 až 5,

R^2 znamená 1 až 3 substituenty na atomu uhlíku v kruhu, vybrané ze skupiny atom vodíku, C1-C10alkyl, C2-C10alkenyl, C2-C10alkinyl, C3-C6cykloalkyl, C3-C6cykloalkenyl,

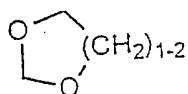
R^{17} -substituovaný aryl, R^{17} -substituovaný benzyl,

R^{17} -substituovanou benzyloxyskupinu, R^{17} -substituovanou aryloxyskupinu, atom halogenu, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}C1-C6alkylen-$, $NR^{14}R^{15}C(O)C1-C6alkylen-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH,

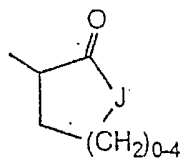
C1-C6alkoxyskupina, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxyC1-C6alkyl,

C1-C6alkoxyC1-C6alkyl, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ a

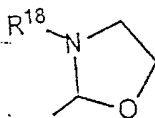
$-C1-C6alkylenCOOR^{14}$, v případě, že R^2 znamená substituent na heterocykloalkylovém kruhu, má uvedený význam, nebo znamená =O nebo



a v případě, že R^2 znamená substituent na substituovatelném atomu dusíku v kruhu, jde o atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, C1-C6alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, C1-C6alkylkarbonyl, arylkarbonyl, hydroxyskupinu, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



nebo



kde J znamená $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ nebo $-CH_2-$,

R^3 a R^4 se nezávisle volí ze skupiny 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny C1-C6alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$,

$-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$,

$-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$,

$-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$,

$-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-C1-C6alkylen-COOR^{14}$,

$-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a atom halogenu,

R^8 znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, $-C(O)R^{14}$ nebo $-COOR^{14}$,

R^9 a R^{17} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkoxyskupina, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH a atom halogenu,

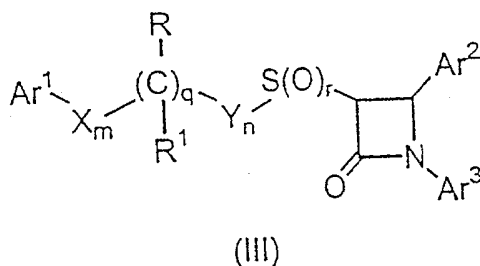
R^{14} a R^{15} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,

R^{16} znamená C1-C6alkyl, aryl nebo R^{17} -substituovaný aryl,

R^{18} znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl a

R^{19} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo C1-C6alkoxyskupinu.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce III



nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce III, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce III nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce III nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

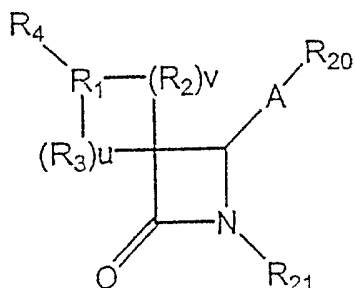
Ar^1 znamená aryl, R^{10} -substituovaný aryl nebo heteroaryl,

Ar^2 znamená aryl nebo R^4 -substituovaný aryl,

Ar^3 znamená aryl nebo R^5 -substituovaný aryl,

X a Y se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{nižší alkyl})-$,
 R znamená $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ nebo $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,
 R^1 znamená atom vodíku, nižší alkyl nebo aryl nebo
 R a R^1 společně tvoří $=\text{O}$,
 q znamená 0 nebo 1,
 r znamená 0, 1 nebo 2,
 m a n nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet m, n a q znamená 1, 2, 3, 4 nebo 5,
 R^4 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$,
 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$,
 $-(\text{nižší alkylen})\text{-COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}\text{-COOR}^6-$,
 R^5 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$,
 $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, atom halogenu, $-(\text{nižší alkylen})\text{-COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}\text{-COOR}^6-$,
 R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a arylsubstituovaný nižší alkyl,
 R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo arylsubstituovaný nižší alkyl a
 R^{10} znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$,
 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$,
 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3-$, $-\text{CN}$,
 $-\text{NO}_2$, atom halogenu.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce IV



(IV)

nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce IV, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce IV nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce IV nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

R₁ znamená

-CH-, -C(nižší alkyl)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₅)-,
-C(C₆H₄-R₁₅)-, -N- nebo -⁺NO⁻,

R₂ a R₃ se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CH(nižší alkyl)-, -C(di-nižší alkyl)-, -CH=CH- a -C(nižší alkyl)=CH- nebo R₁ tvoří spolu se sousední skupinou R₂ nebo se sousední skupinou R₃ skupinu -CH=CH- nebo -CH=C-nižší alkylovou skupinu,

u a v znamenají nezávisle 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznámají současně 0, za předpokladu, že v případě, že R₂ znamená -CH=CH- nebo -C-nižší alkyl=CH-, pak v znamená 1,

v případě, že R₃ znamená -CH=CH- nebo -C-nižší alkyl=CH-, pak u znamená 1,

v případě, že v znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R_2 stejné nebo odlišné a

v případě, že u znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R_3 stejné nebo odlišné,

R_4 se volí ze skupin

$B-(CH_2)_mC(O)-$, kde $m = 0, 1, 2, 3, 4$ nebo 5 ,

$B-(CH_2)_q-$, kde $q = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6 ,

$B-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kde Z znamená $-O-$, $-C(O)-$, fenylenovou skupinu, $-N(R_8)-$ nebo $-S(O)_{0-2}-$, kde e znamená $0, 1, 2, 3, 4$ nebo 5 a r znamená $0, 1, 2, 3, 4$ nebo 5 za předpokladu, že součet $e + r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6 ,

$B-C_2-C_6$ alkenylenová skupina,

$B-C_4-C_6$ alkadienylenová skupina,

$B-(CH_2)_t-Z-C_2-C_6$ alkenylenová skupina, kde Z má svrchu uvedený význam a t znamená $0, 1, 2$ nebo 3 za předpokladu, že součet t a počtu uhlíkových atomů v alkenylenovém řetězci je $2, 3, 4, 5$ nebo 6 ,

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde V znamená C_3-C_6 cykloalkylenovou skupinu, f znamená $1, 2, 3, 4$, nebo 5 a g znamená $0, 1, 2, 3, 4$ nebo 5 za předpokladu, že součet $f + g = 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6 ,

$B-(CH_2)_t-V-C_2-C_6$ alkenylenová skupina nebo

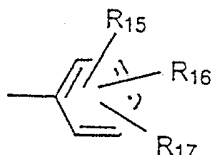
$B-C_2-C_6$ alkenylen- $V-(CH_2)_t-$, kde V a t mají svrchu uvedený význam za předpokladu, že součet t a počtu uhlíkových atomů v alkenylenovém řetězci je $2, 3, 4, 5$ nebo 6 ,

$B-(CH_2)_a-Z(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kde Z a V mají svrchu uvedený význam a a, b a d nezávisle znamenají $0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6 za předpokladu, že součet a, b a d je $0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6 nebo

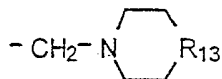
$T-(CH_2)_s-$, kde T znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku a s znamená $0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6 , nebo

R_1 a R_4 společně tvoří skupinu $B-CH=\overset{|}{C}-$,

B znamená indanyl, indenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, heteroaryl nebo W-substituovaný heteroaryl, kde heteroaryl se volí ze skupiny pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl a furanyl a v případě heteroarylových skupin, obsahujících atomy dusíku i jejich N-oxidy, nebo

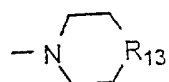


W znamená 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxykupina, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxykupina, alkoxykarbonylalkoxykupina, nižší alkoxyiminonižší alkyl, nižší alkandioyl, nižší alkylnižšíalkandioyl, allyloxyskupina, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzyl, R_7 -benzyl, benzyloxyskupina, R_7 -benzyloxyskupina, fenoxyskupina, R_7 -fenoxyskupina, dioxolanyl, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylen, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenyloxyskupina, OH, atom halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8$, terc.butyl dimethylsilyloxymethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$, nižší alkylen- $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ nižší alkylenyloxyskupina, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ nižší alkylenyloxyskupina a



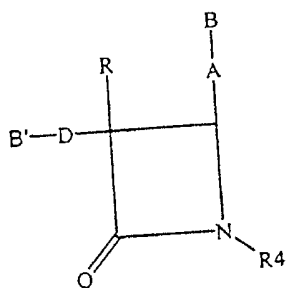
v případě substituce na atomech uhlíku v kruhu, substituenty na atomu dusíku heteroarylového kruhu se volí ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, OH, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenová skupina, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenyloxyskupina, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ a 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl,

R_7 znamená 1 až 3 skupiny, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, OH a atom halogenu,
 R_8 a R_9 nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl,
 R_{10} znamená nižší alkyl, fenyl, R_7 -fenyl, benzyl nebo R_7 -benzyl,
 R_{11} znamená OH , nižší alkyl, fenyl, benzyl, R_7 -fenyl nebo R_7 -benzyl,
 R_{12} znamená atom vodíku, OH , alkoxykupinu, fenoxyskupinu, benzyloxykupinu, skupinu

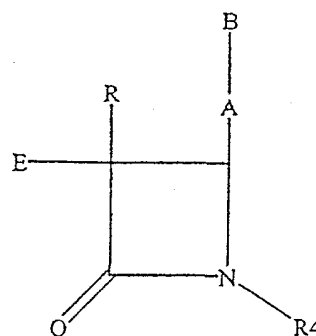


$-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, nižší alkyl, fenyl nebo R_7 -fenyl,
 R_{13} znamená $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{nižší alkyl})-$ nebo $-\text{NC}(\text{O})\text{R}_{19}$,
 R_{15} , R_{16} a R_{17} se nezávisle volí z atomu vodíku a skupin, definovaných pro W nebo R_{15} znamená atom vodíku a R_{16} a R_{17} tvoří společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány dioxolanylový kruh,
 R_{19} znamená atom vodíku, nižší alkyl, fenyl nebo nižší alkylfenyl a
 R_{20} a R_{21} se nezávisle volí ze skupiny fenyl,
 W -substituovaný fenyl, naftyl, W -substituovaný naftyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W -substituovaný heteroaryl, heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem, W -substituovaný heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem a cyklopropyl, přičemž heteroaryl má svrchu uvedený význam.

- ⑥. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce VA a VB



(VA)

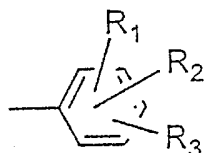


(VB)

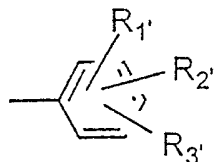
nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce VA a VB, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VA a VB nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce VA a VB nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

A znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ nebo $-(\text{CH}_2)_p-$, kde p znamená 0, 1, nebo 2,

B znamená



B' znamená



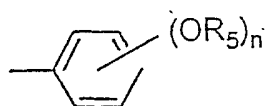
D znamená $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ nebo $-(\text{CH}_2)_q-$, kde m znamená 1, 2, 3 nebo 4 a q znamená 2, 3, nebo 4,

E znamená C_{10} až C_{20} alkyl, nebo $-C(O)-(C_9 \text{ až } C_{19})$, kde alkyl má přímý nebo rozvětvený řetězec a je nasycený nebo obsahuje jednu nebo větší počet dvojných vazeb,

R znamená atom vodíku, C_1 - C_{15} alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasycený nebo obsahující jednu nebo větší počet dvojných vazeb nebo skupinu $B-(CH_2)_r-$, kde r znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' a R_3' se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, karboxylová skupina, NO_2 , NH_2 , OH , atom halogenu, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, $-NHC(O)OR_5$, R_6O_2SNH- a $-S(O)_2NH_2$,

R_4 znamená skupinu

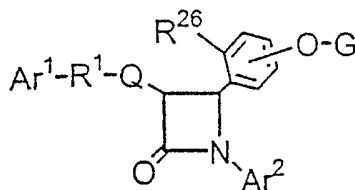


kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_5 znamená nižší alkyl a

R_6 znamená OH , nižší alkyl, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl, kde substituenty jsou 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxykupina, karboxylová skupina, NO_2 , NH_2 , OH , atom halogenu, nižší alkylaminoskupina nebo nižší dialkylaminoskupina.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce VI

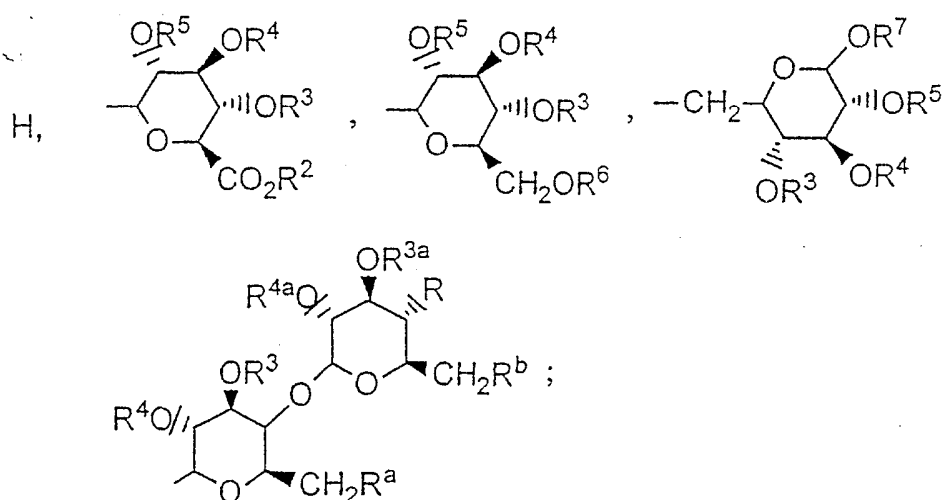


(VI)

nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce VI, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VI nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce VI nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

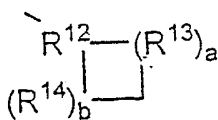
R^{26} znamená atom vodíku nebo skupinu OG^1 ,

G a G^1 se nezávisle volí ze skupiny



za předpokladu, že v případě, že R^{26} znamená atom vodíku nebo skupinu OH , pak G má význam, odlišný od atomu vodíku, R, R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, $-OH$, atom halogenu, $-NH_2$, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo $-W-R^{30}$, W se nezávisle volí ze skupiny $-NH-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-O-C(O)-N(R^{31})-$, $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ a $-O-C(S)-N(R^{31})-$, R^2 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, $-C(O)C1-C6alkyl$ a $-C(O)aryl$,

R^{30} se volí ze skupiny R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný
 -T-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C2-C4alkenyl,
 R^{32} -substituovaný-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C3-C7cyklo-
 alkyl a R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl,
 R^{31} se volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl,
 T se volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl,
 oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,
 benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a
 pyridyl,
 R^{32} se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle
 vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl,
 -OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina,
 methylenedioxyskupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl,
 C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂,
 -C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl,
 -C(O)-C1-C4alkoxyskupina a pyrrolidinylníkarbonyl nebo
 znamená R^{32} kovalentní vazbu a R^{31} , na jehož atom dusíku je
 R^{32} vázán, tvoří s R^{32} pyrrolidinylní, piperidinylní,
 N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní nebo
 C1-C4alkoxykarbonylnísubstituovaný pyrrolidinylní, piperidinylní,
 N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní,
 Ar^1 znamená aryl nebo R^{10} -substituovaný aryl,
 Ar^2 znamená aryl nebo R^{11} -substituovaný aryl,
 Q znamená chemickou vazbu nebo tvoří s atomem uhlíku v
 poloze 3 azetidionového kruhu spiroskupinu obecného vzorce

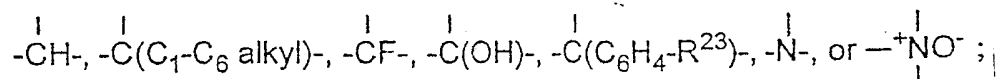


R^1 se volí ze skupiny

$-(CH_2)_q$, kde q znamená 2 až 6 za předpokladu, že v případě, že Q tvoří spirokruh, může q znamenat také 0 nebo 1,

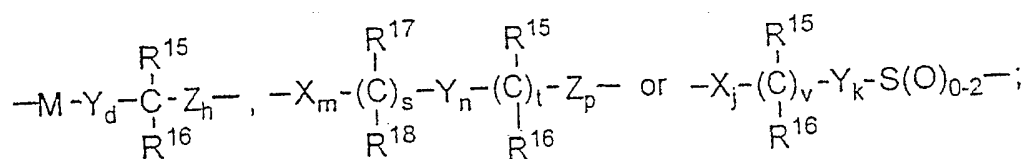
$-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r$, kde E znamená $-O-$, $-C(O)-$, fenylenovou skupinu, $-NR^{22}-$ nebo $-S(O)_{0-2}-$, e znamená 0 až 5 a r znamená 0 až 5 za předpokladu, že $e + r$ znamená 1 až 6,

R^{12} znamená



R^{13} a R^{14} se nezávisle volí ze skupiny $-CH_2-$, $-CHCl-C_6\text{alkyl}-$, $-C(\text{di}Cl-C_6\text{alkyl})$, $-CH=CH-$ a $-CCl-C_6\text{alkyl}=CH-$, nebo tvoří R^{12} spolu s R^{13} nebo spolu s R^{14} skupinu $-CH=CH-$ nebo $-CH=CCl-C_6\text{alkyl}-$,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznámají současně 0, přičemž v případě, že R^{13} znamená $-CH=CH-$ nebo $-CCl-C_6\text{alkyl}=CH-$, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R^{14} znamená $-CH=CH-$ nebo $-CCl-C_6\text{alkyl}=CH-$, pak $b = 1$ a za předpokladu, že a znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R^{13} mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že b znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^{14} stejné nebo odlišné, a v případě, že Q znamená chemickou vazbu, může R^1 znamenat také některou ze skupin



M znamená $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ nebo $-S(O)_2-$,

X , Y a Z se nezávisle volí ze skupiny $-CH_2-$, $-CHCl-C_6\text{alkyl}-$ a $-C\text{di}Cl-C_6\text{alkyl}-$,

R^{10} a R^{11} se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny

-OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰,
 -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵,
 -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹,
 -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹,
 -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ a atom halogenu,

R^{15} a R^{17} se nezávisle volí ze skupiny -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ a -O(CO)NR¹⁹R²⁰,

R^{16} a R^{18} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C₁-C₆alkyl a aryl nebo společně tvoří R^{15} a R^{16} nebo R^{17} a R^{18} skupinu =O,

d znamená 1, 2 nebo 3,

h znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

s znamená 0 nebo 1, **t** znamená 0 nebo 1, **m**, **n** a **p** nezávisle znamenají 0 až 4 za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů **s** a **t** znamená 1 a součet **m**, **n**, **p**, **s** a **t** znamená 1 až 6,

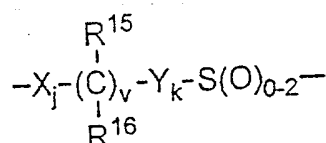
za předpokladu, že v případě, že **p** znamená 0 a **t** znamená 1, pak součet **m**, **s** a **n** znamená 1 až 5 a

za předpokladu, že **p** znamená 0 a **s** znamená 1, pak součet, **m**, **t** a **n** znamená 1 až 5,

v znamená 0 nebo 1,

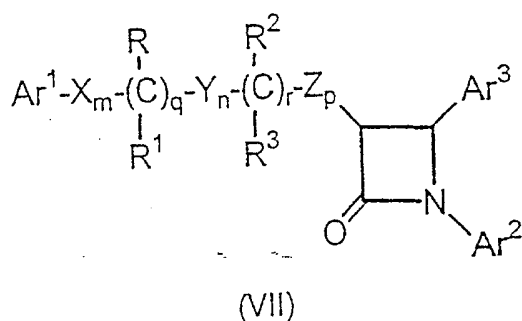
j a **k** nezávisle znamenají 1 až 5 za předpokladu, že součet **j**, **k** a **v** znamená 1 až 5,

a v případě, že **Q** znamená chemickou vazbu a R^1 znamená skupinu



Ar¹ znamená také pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,
 R¹⁹ a R²⁰ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,
 R²¹ znamená C1-C6alkyl, aryl nebo 24-substituovaný aryl,
 R²² znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, -C(O)R¹⁹ nebo -COOR¹⁹,
 R²³ a R²⁴ nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkoxyskupina, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH a atom halogenu a
 R²⁵ znamená H, -OH nebo C1-C6alkoxyskupinu.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce VII



nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce VII, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VII nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce VII nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde
 Ar¹ a Ar² se nezávisle volí ze skupiny aryla a

R^4 -substituovaný aryl,

Ar^3 znamená aryl nebo R^5 -substituovaný aryl,

X, Y a Z se nezávisle volí ze skupiny $-CH_2-CH(\text{nižší alkyl})-$ a $-C(\text{di-nížší alkyl})-$,

R a R^2 se nezávisle volí ze skupiny $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ a $-O(CO)NR^6R^7$,

R^1 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl a aryl,

q znamená 0 nebo 1, r znamená 0 nebo 1, m, n a p nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3 nebo 4 za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů q a r znamená 1 a součet m, n, p, q a r znamená 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a za předpokladu, že v případě, že p znamená 0 a r znamená 1, pak součet m, q a n znamená, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

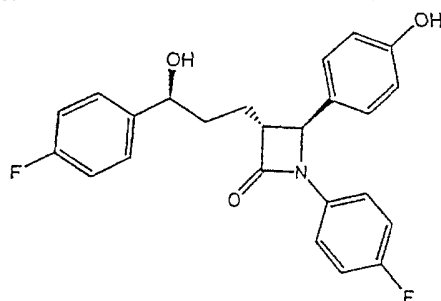
R^4 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{nižší alkylen})-COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6-$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a atom halogenu,

R^5 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3-$, $-CN$, $-NO_2$, atom halogenu, $-(\text{nižší alkylen})-COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6-$,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a arylsubstituovaný nižší alkyl,

R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo arylsubstituovaný nižší alkyl.

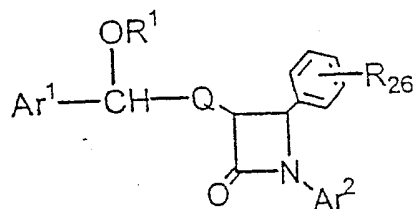
9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů vzorce VIII



(VIII)

výhodné jsou také farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty této látky nebo její prekursorů nebo soli a solváty těchto prekursorů.

10. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolů obecného vzorce IX



(IX)

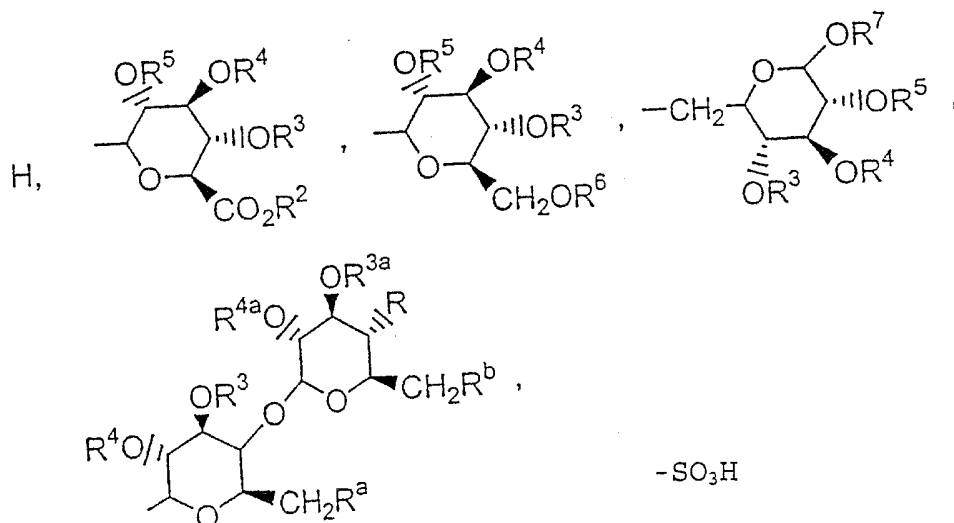
nebo z isomerů sloučenin obecného vzorce IX, z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce IX nebo z farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, z prekursorů sloučenin obecného vzorce IX nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

R^{26} se volí ze skupiny

- a) OH,
- b) OCH_3 ,

- c) atom fluoru a
d) atom chloru.

R^1 se volí ze skupiny

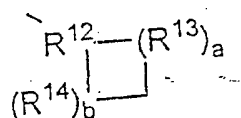


přírodní a nepřírodní aminokyseliny,

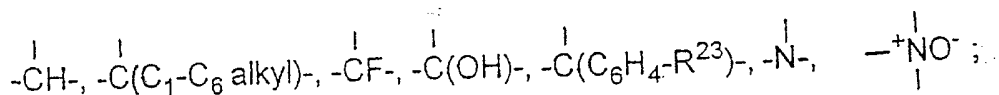
R , R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, $-\text{OH}$, atom halogenu, $-\text{NH}_2$, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo $-\text{W}-\text{R}^{30}$, W se nezávisle volí ze skupiny $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{31})-$ a $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{31})-$, R^2 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{C1-C6alkyl}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{aryl}$, R^{30} se volí ze skupiny R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný $-\text{T}-\text{C1-C6alkyl}$, R^{32} -substituovaný-C2-C4alkenyl, R^{32} -substituovaný-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkyl a R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl,

R^{31} se volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl,
T se volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl,
oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,
benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a
pyridyl,

R^{32} se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle
vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl,
-OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina,
methylenedioxykupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonfyl,
C1-C4alkylsulfynyl, C1-C4alkylsulfonfyl, -N(CH₃)₂,
-C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl,
-C(O)-C1-C4alkoxyskupina a pyrrolidinylní karbonyl nebo
znamená R^{32} kovalentní vazbu a R^{31} , na jehož atom dusíku je
 R^{32} vázán, tvoří s R^{32} pyrrolidinylní, piperidinylní,
N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní nebo
C1-C4alkoxykarbonylní substituovaný pyrrolidinylní, piperidinylní,
N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní,
 Ar^1 znamená aryl nebo R^{10} -substituovaný aryl,
 Ar^2 znamená aryl nebo R^{11} -substituovaný aryl,
Q znamená -(CH₂)_q-, kde q znamená 2 až 6 nebo tvoří s
atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu spirokupinu
vzorce



R^{12} znamená některou ze skupin



R^{13} a R^{14} se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHC1-C6alkyl-,
-C(diC1-C6alkyl), -CH=CH- a -CC1-C6alkyl=CH-, nebo tvoří
 R^{12} spolu s R^{13} nebo spolu s R^{14} skupinu -CH=CH- nebo
-CH=CC1-C6alkyl-,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaí současně 0, přičemž v případě, že R^{13} znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CCl}-\text{C6alkyl}=\text{CH}-$, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R^{14} znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CCl}-\text{C6alkyl}=\text{CH}-$, pak $b = 1$ a za předpokladu, že a znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R^{13} mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že b znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^{14} stejné nebo odlišné, R^{10} a R^{11} se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny C1-C6alkyl,

$-\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$,
 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{R}^{20}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{OR}^{21}$, $-\text{NR}^{19}(\text{CO})\text{NR}^{20}\text{R}^{25}$,
 $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{21}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{COOR}^{19}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylene})-\text{COOR}^{19}$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a atom halogenu,

Ar^1 může rovněž znamenat pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,

R^{19} a R^{20} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,

R^{21} znamená C1-C6alkyl, aryl nebo 24-substituovaný aryl,

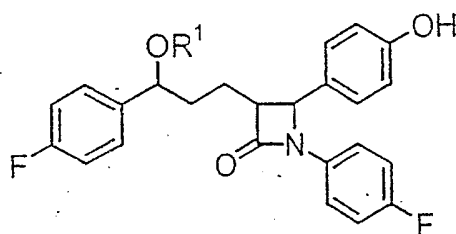
R^{22} znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl,

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ nebo $-\text{COOR}^{19}$,

R^{23} a R^{24} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-C6alkoxyskupina, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{OH}$ a atom halogenu a

R^{25} znamená H, $-\text{OH}$ nebo C1-C6alkoxyskupinu.

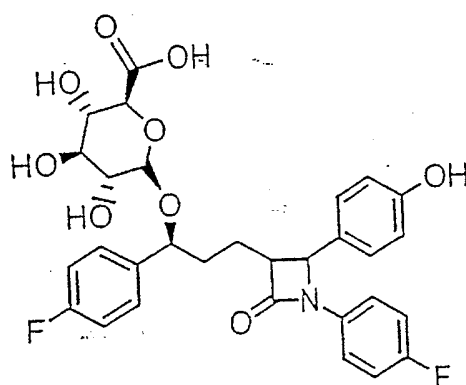
11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání
sterolů obecného vzorce X



(X)

kde R¹ má svrchu uvedený význam,
jakož i její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty
nebo prekursorů nebo soli nebo solváty těchto prekursorů.

12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se užije alespoň jeden inhibitor vstřebávání
sterolů vzorce XI



(XI)

nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo solváty nebo její prekursory nebo soli a solváty těchto prekursorů.

13. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor vstřebávání sterolů savcům podává v množství 0,1 až 30 mg/kg hmotnosti denně.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor vstřebávání sterolů savcům podává v množství 0,1 až 15 mg/kg hmotnosti denně.

15. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se dále podává účinné množství alespoň jedné látky, snižující koncentraci lipidů v kombinaci s alespoň jedním inhibitorem vstřebávání sterolů.

16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako látka, snižující koncentraci lipidů použije inhibitor HMG-CoA reduktázy.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor HMG-CoA reduktázy volí sloučenina ze skupiny simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, itavastatin nebo směs těchto látek.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor HMG-CoA reduktázy použije simvastatin nebo atorvastatin.

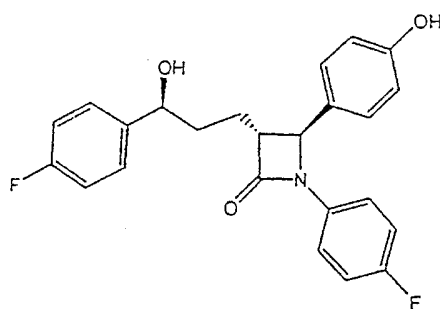
19. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor vstřebávání sterolů savcům podává v množství 0,1 až 30 mg/kg denně.

20. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se látka snižující lipidy savcům podává v množství 0,1 až 80 mg/kg denně.

21. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor vstřebávání sterolů a látka snižující koncentraci lipidů podávají ve formě oddělených farmaceutických prostředků.

22. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává

a) inhibitor vstřebávání sterolů vzorce VIII



(VIII)

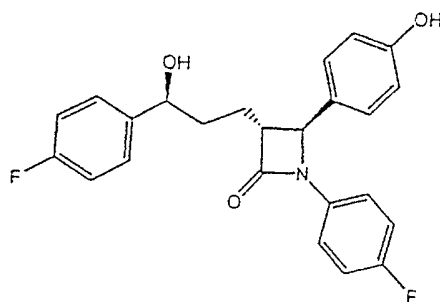
a

b) alespoň jeden inhibitor HMG-CoA reduktázy.

23. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor HMG-CoA reduktázy volí sloučenina ze skupiny simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, itavastatin nebo směs těchto látek.

24. Způsob léčení nebo prevence sitosterolemie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává

a) účinné množství inhibitoru vstřebávání sterolů vzorce VIII



(VIII)

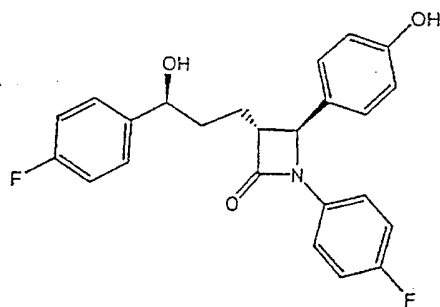
a

b) účinné množství atorvastatinu a/nebo simvastatinu.

25. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci sitosterolemie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství inhibitoru vstřebávání sterolů ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

26. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci sitosterolemie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství inhibitoru vstřebávání sterolů obecného vzorce VII podle nároku 8 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

27. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci sitosterolemie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce VIII

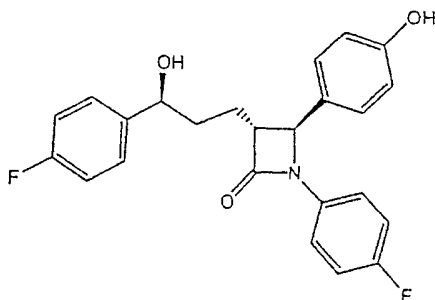


(VIII)

spolu s farmaceutickým nosičem.

28. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci sitosterolemie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

a) účinné množství sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

a

b) účinné množství sloučeniny, snižující koncentraci lipidů spolu s farmaceutickým nosičem.

29. Farmaceutický prostředek podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako látku, snižující koncentraci lipidů obsahuje inhibitor HMG CoA reduktázy.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se inhibitor HMG-CoA reduktázy volí ze skupiny simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, itavastatin nebo směs těchto látek.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 30, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor HMG-CoA reduktázy použije simvastatin nebo atorvastatin.

32. Způsob léčení nebo prevence sitosterolemie,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává:

1. účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo prekursor alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo sůl nebo solvát takového prekursoru nebo směs těchto látek a
2. účinné množství alespoň jedné látky, sekvestrující žlučové kyseliny nebo jiné látky, snižující koncentraci lipidů.

33. Způsob léčení nebo prevence sitosterolemie,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává:

1. účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo prekursor alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů nebo sůl nebo solvát takového prekursoru nebo směs těchto látek a
2. alespoň jeden inhibitor biosyntézy sterolů.

34. Způsob snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu,
odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství alespoň jednoho prostředku, který obsahuje účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursory těchto

inhibitorů nebo jejich soli nebo solváty nebo směsi uvedených látek.

35. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sterolem, odlišným od cholesterolu je alespoň jeden fytosterol.

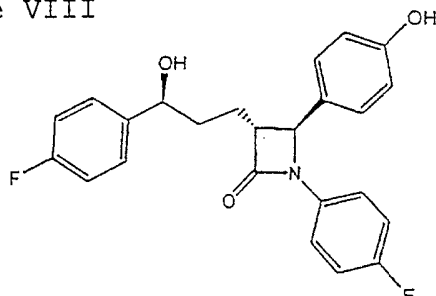
36. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m, že fytosterolem je sloučenina ze skupiny sitosterol, campesterol, stigmasterol, avenosterol a směsi těchto látek.

37. Způsob podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se fytosterol volí ze skupiny sitosterol a campesterol.

38. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučeninou ze skupiny 5 α -stanolu je cholestanol, 5 α -campestanol, 5 α -sitostanol a směsi těchto látek.

39. Způsob snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává účinné množství alespoň jednoho farmaceutického prostředku, který obsahuje účinné množství alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu a alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursor alespoň jednoho z těchto inhibitorů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát takového prekursoru nebo směs těchto látek.

40. Způsob podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor vstřebávání sterolu použije sloučenina vzorce VIII



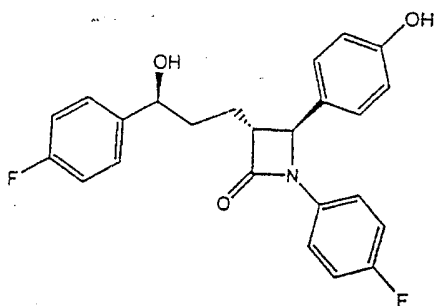
(VIII).

41. Způsob podle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podává farmaceutický prostředek, který dále obsahuje alespoň jednu látku, snižující koncentraci lipidů ze skupiny inhibitorů HMG CoA reduktázy.

42. Způsob podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor MHG CoA reduktázy použije simvastatin nebo atorvastatin.

43. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se dále podává alespoň jedna látka, sekvestrující žlučové kyseliny v kombinaci s alespoň jedním inhibitorem vstřebávání sterolu.

44. Způsob podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jako inhibitor vstřebávání sterolu použije sloučenina vzorce VIII



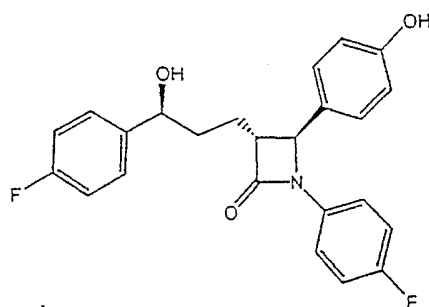
(VIII)

přičemž farmaceutický prostředek dále obsahuje ještě alespoň jednu látku, sekvestrující žlučové kyseliny.

45. Způsob podle nároku 44, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se látka, sekvestrující žlučové kyseliny volí ze skupiny cholestyramid, colesevelamhydrochlorid a colestipol.

46. Farmaceutický prostředek pro léčení nebo prevenci sitosterolemie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

a) účinné množství sloučeniny vzorce VIII



(VIII)

a

b) účinné množství látky, sekvestrující žlučové kyseliny spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

47. Způsob podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se látka, sekvestrující žlučové kyseliny volí ze skupiny cholestyramid, colesevelamhydrochlorid a colestipol.

48. Způsob léčení cévních onemocnění, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství farmaceutického prostředku, který obsahuje

alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolu nebo alespoň jeden inhibitor vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursor alespoň jednoho z uvedených inhibitorů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho takového prekursoru nebo směs těchto látek ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních.

49. Způsob prevence nebo zmírnění příznaků arteriosklerózy v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolu nebo alespoň jeden inhibitor vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursor alespoň jednoho z uvedených inhibitorů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho takového prekursoru nebo směs těchto látek ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních.

50. Způsob prevence nebo zmírnění příznaků atherosklerózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolu nebo alespoň jeden inhibitor vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursor alespoň jednoho z

uvedených inhibitorů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho takového prekursoru nebo směs těchto látek ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních.

51. Způsob prevence nebo snížení rizika kardiovaskulární příhody, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolu nebo alespoň jeden inhibitor vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursor alespoň jednoho z uvedených inhibitorů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho takového prekursoru nebo směs těchto látek ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních.

52. Způsob prevence nebo snížení rizika kardiovaskulární příhody, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jeden inhibitor vstřebávání sterolu nebo alespoň jeden inhibitor vstřebávání stanolu nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolu nebo alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání stanolu nebo prekursor alespoň jednoho z uvedených inhibitorů nebo farmaceuticky přijatelnou sůl nebo solvát alespoň jednoho takového prekursoru nebo směs těchto látek ke snížení koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od cholesterolu,

5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních, prevence nebo snížení rizika se uskuteční u savců bez klinických projevů koronárního srdečního onemocnění před začátkem podávání.

53. Způsob snížení koncentrace alespoň jednoho fytosterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo tkáních, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sitosterolemickým savcům podává účinné množství alespoň jednoho inhibitoru sterolu nebo prekursoru tohoto inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

54. Způsob snížení koncentrace alespoň jednoho fytosterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo tkáních, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství alespoň jednoho inhibitoru sterolu nebo prekursoru tohoto inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a alespoň jedna látka, snižující koncentraci lipidů.

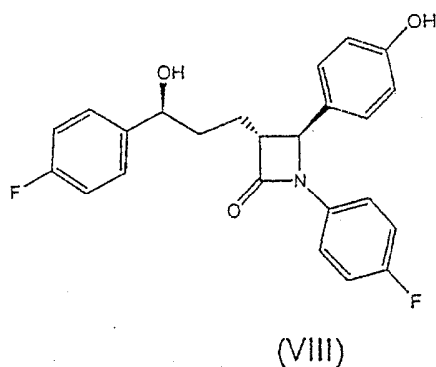
55. Způsob snížení koncentrace alespoň jednoho fytosterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo tkáních, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sitosterolemickým savcům podává účinné množství alespoň jednoho inhibitoru sterolu nebo prekursoru tohoto inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a alespoň jedna látka, snižující koncentraci lipidů.

56. Způsob snížení koncentrace alespoň jednoho fytosterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní plasmě nebo tkáních, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství alespoň jednoho

inhibitoru sterolu nebo prekursoru tohoto inhibitoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a alespoň jedna látka, sekvestrující žlučové kyseliny.

57. Farmaceutická kombinace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

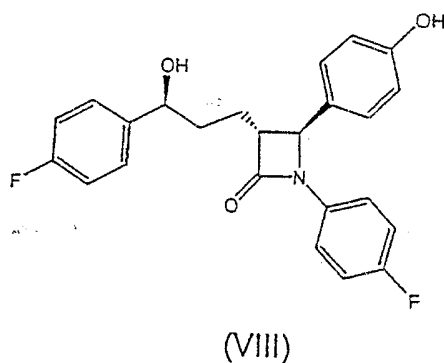
a) první množství sloučeniny vzorce VIII



b) druhé množství látky, snižující koncentraci lipidů, přičemž první množství a druhé množství tvoří léčebně účinné množství pro léčení nebo prevenci sitosterolemie u savců.

58. Farmaceutická kombinace, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

a) první množství sloučeniny vzorce VIII

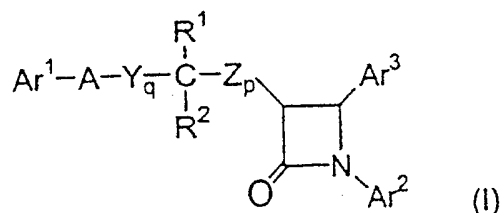


a

b) druhé množství látky, sekvestrující žlučové kyseliny, přičemž první množství a druhé množství spolu tvoří léčebně účinné množství pro léčení nebo prevenci sitosterolemie u savců.

59. Použití alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů ze skupiny sloučenin obecných vzorců I až IX

a)

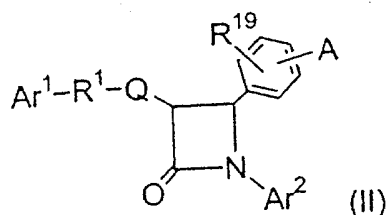


nebo isomerů těchto sloučenin, nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů těchto látek nebo jejich isomerů, nebo prekursorů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich isomerů, solí nebo solvátů, kde

Ar^1 znamená R^3 -substituovaný aryl,
 Ar^2 znamená R^4 -substituovaný aryl,
 Ar^3 znamená R^5 -substituovaný aryl,
 Y a Z se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-nižší alkyl})-$,
 A znamená $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_2-$,
 R^1 se volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,
 R^2 se volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl a aryl nebo R^1 a R^2 společně tvoří $=\text{O}$,
 q znamená 1, 2 nebo 3,
 p znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

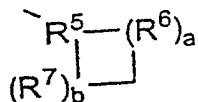
R^5 znamená 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2$ -nižší alkyl, $-NR^6SO_2$ -aryl, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}$ -alkyl, $-S(O)_{0-2}$ -aryl, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, o-halogen, m-halogen, o-nížší alkyl, m-nížší alkyl, $-(\text{nižší alkylen})-COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6$, R^3 a R^4 nezávisle znamenají 1 až 3 substituenty, nezávisle vybrané ze skupiny R^5 , atom vodíku, p-nížší alkyl, aryl, $-NO_2$, $-CF_3$ a p-halogen, R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a aryl-substituovaný nižší alkyl a R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo aryl-substituovaný nižší alkyl,

b)



a také isomerů sloučenin obecného vzorce II, jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů sloučenin obecného vzorce II nebo prekursorů sloučenin obecného vzorce II a jejich isomerů, solí nebo solvátů, kde A se volí ze skupiny R^2 -substituovaný heterocykloalkyl, R^2 -substituovaný heteroaryl, R^2 -substituovaný heterocykloalkyl, kondenzovaný s benzenovým kruhem a R^2 -substituovaný heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem, Ar^1 znamená aryl nebo R^3 -substituovaný aryl,

Ar² znamená aryl nebo R⁴-substituovaný aryl,
Q znamená chemickou vazbu nebo tvoří s atomem uhlíku v
poloze 3 azetidinonového kruhu spiroskupinu obecného vzorce



R¹ se volí ze skupiny

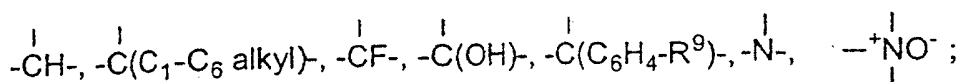
-(CH₂)_q-, kde q znamená 2 až 6 za předpokladu, že v
případě, že Q tvoří spirokruh, může q znamenat také 0 nebo
1,

-(CH₂)_e-G-(CH₂)_r-, kde G znamená -O-, -C(O)-, fenylenovou
skupinu, -NR⁸- nebo -S(O)₀₋₂-, e znamená 0 až 5 a r znamená
0 až 5 za předpokladu, že e + r = 1 až 6,

-(C₂-C₆alkenyl)- a

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, kde V znamená C₃-C₆cykloalkylenovou
skupinu, f znamená 1 až 5 a g znamená 0 až 5 za
předpokladu, že f + g = 1 až 6,

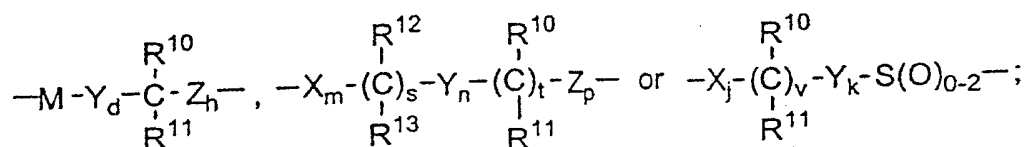
R⁵ znamená



R⁶ a R⁷ se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CH(C₁-C₆alkyl)-,
-C(di-C₁-C₆alkyl), -CH=CH- a -C(C₁-C₆alkyl)=CH- nebo tvoří
R⁵ se sousedícím R⁶ nebo se sousedícím R⁷ skupinu -CH=CH-
nebo -CH=C(C₁-C₆alkyl)-,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že
oba tyto symboly neznamenaají současně 0 a za předpokladu,
že v případě, že R⁶ znamená -CH=CH- nebo -C(C₁-C₆alkyl)=CH-,
pak a = 1 a za předpokladu, že v případě, že R⁷ znamená
-CH=CH- nebo -C(C₁-C₆alkyl)=CH-, pak b = 1 a za dalšího
předpokladu, že v případě, že a = 2 nebo 3, mohou být
skupiny ve významu R⁶ stejné nebo odlišné a za předpokladu,

že v případě, že **b** znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^7 stejné nebo odlišné,
příčemž v případě, že **Q** znamená chemickou vazbu, může R^1 znamenat také



M znamená $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ nebo $-S(O)_2-$,

X, **Y** a **Z** nezávisle znamenají některou ze skupin $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}(\text{C1-C6alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-C1-C6alkyl})$,

R^{10} a R^{12} se nezávisle volí ze skupin $-\text{OR}^{14}$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$,
 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^{16}$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,

R^{11} a R^{13} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C1-C6alkyl a **aryl** nebo tvoří R^{10} a R^{11} skupinu $=\text{O}$, nebo
tvoří R^{12} a R^{13} skupinu $=\text{O}$,

d znamená 1, 2 nebo 3,

h znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

s znamená 0 nebo 1, **t** znamená 0 nebo 1, **m**, **n** a **p** nezávisle
znamenají 0 až 4 za předpokladu, že alespoň 1 ze symbolů **s**

a **t** znamená 1 a součet **m**, **n**, **p**, **s** a **t** je 1 až 6, za

předpokladu, že v případě, že **p** = 0 a **t** = 1, pak součet **m**,

s a **n** znamená 1 až 5 a za předpokladu, že v případě, že **p** =

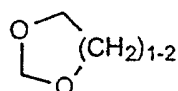
0 a **s** = 1, pak součet **m**, **t** a **s** je 1 až 5,

v znamená 0 nebo 1,

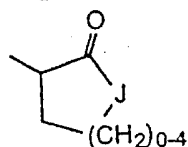
j a **k** nezávisle znamenají 1 až 5 za předpokladu, že součet

j, **k** a **v** je 1 až 5,

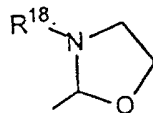
R^2 znamená 1 až 3 substituenty na atomu uhlíku v kruhu, vybrané ze skupiny atom vodíku, C1-C10alkyl, C2-C10alkenyl, C2-C10alkinyl, C3-C6cykloalkyl, C3-C6cykloalkenyl, R^{17} -substituovaný aryl, R^{17} -substituovaný benzyl, R^{17} -substituovanou benzyloxyskupinu, R^{17} -substituovanou aryloxyskupinu, atom halogenu, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}$ C1-C6alkylen-, $NR^{14}R^{15}C(O)C1-C6alkylen-$, $-NHC(O)R^{16}$, OH, C1-C6alkoxyskupina, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxyC1-C6alkyl, C1-C6alkoxyC1-C6alkyl, NO_2 , $-S(O)_{0-2}R^{16}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ a $-C1-C6alkylenCOOR^{14}$, v případě, že R^2 znamená substituent na heterocykloalkylovém kruhu, má uvedený význam, nebo znamená =O nebo



a v případě, že R^2 znamená substituent na substituovatelném atomu dusíku v kruhu, jde o atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl, C1-C6alkoxyskupinu, aryloxyskupinu, C1-C6alkylkarbonyl, arylkarbonyl, hydroxyskupinu, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



nebo



kde J znamená $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}-$ nebo $-CH_2-$,

R^3 a R^4 se nezávisle volí ze skupiny 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny C1-C6alkyl, $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0-2}R^{16}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-C1-C6alkylen-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ a atom halogenu,

R^8 znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, $-C(O)R^{14}$ nebo $-COOR^{14}$,

R^9 a R^{17} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, nezávisle vybrané ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl,

C1-C6alkoxyskupina, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, OH a atom halogenu,

R^{14} a R^{15} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

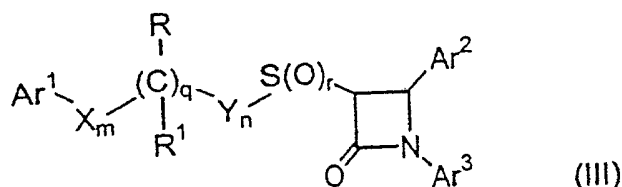
C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,

R^{16} znamená C1-C6alkyl, aryl nebo R^{17} -substituovaný aryl,

R^{18} znamená atom vodíku nebo C1-C6alkyl a

R^{19} znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo C1-C6alkoxyskupinu,

c)



nebo isomerů sloučenin obecného vzorce III, farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce III nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, prekursorů sloučenin obecného vzorce III nebo z isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

Ar^1 znamená aryl, R^{10} -substituovaný aryl nebo heteroaryl,

Ar^2 znamená aryl nebo R^4 -substituovaný aryl,

Ar^3 znamená aryl nebo R^5 -substituovaný aryl,

X a Y se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{nižší alkyl})-$,

R znamená $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ nebo $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,

R^1 znamená atom vodíku, nižší alkyl nebo aryl nebo

R a R^1 společně tvoří $=\text{O}$,

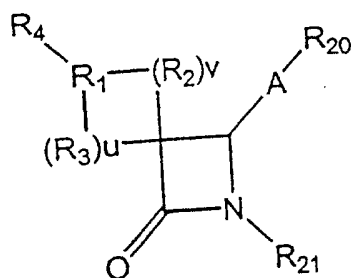
q znamená 0 nebo 1,

r znamená 0, 1 nebo 2,

m a n nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet m , n a q znamená 1, 2, 3, 4 nebo 5, R^4 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{nižší alkylen})-COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6-$, R^5 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3-$, $-CN$, $-NO_2$, atom halogenu, $-(\text{nižší alkylen})-COOR^6$ a $-CH=CH-COOR^6-$, R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a arylsubstituovaný nižší alkyl, R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo arylsubstituovaný nižší alkyl a

R^{10} znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3-$, $-CN$, $-NO_2$, atom halogenu,

d)



(IV)

nebo isomerů sloučenin obecného vzorce IV, farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce IV nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, prekursorů sloučenin obecného vzorce IV nebo isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

R_1 znamená

$-\overset{|}{\text{CH}}-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{nižší alkyl})-$, $-\overset{|}{\text{CF}}-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$, $-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_5)-$,
 $-\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}_{15})-$, $-\overset{|}{\text{N}}-$ nebo $-\overset{|}{\text{NO}}-$,

R_2 a R_3 se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$, $-\text{C}(\text{di-nižší alkyl})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{C}(\text{nižší alkyl})=\text{CH}-$ nebo R_1 tvoří spolu se sousední skupinou R_2 nebo se sousední skupinou R_3 skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{C-nižší alkylovou}$ skupinu,

u a v znamenají nezávisle 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0, za předpokladu, že v případě, že R_2 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C-nižší alkyl}=\text{CH}-$, pak v znamená 1,

v případě, že R_3 znamená $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C-nižší alkyl}=\text{CH}-$, pak u znamená 1,

v případě, že v znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R_2 stejné nebo odlišné a

v případě, že u znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R_3 stejné nebo odlišné,

R_4 se volí ze skupin

$\text{B}-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$, kde $m = 0, 1, 2, 3, 4$ nebo 5,

$\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$, kde $q = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6,

$\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kde Z znamená $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenylenovou skupinu, $-\text{N}(\text{R}_8)-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, kde e znamená 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 a r znamená 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet $e + r = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6,

$\text{B-C2-C6alkenylénová}$ skupina,

$\text{B-C4-C6alkadienylénová}$ skupina,

$B-(CH_2)_t-Z-C_2-C_6$ alkenylénová skupina, kde Z má svrchu uvedený význam a t znamená 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že součet t a počtu uhlíkových atomů v alkenylénovém řetězci je 2, 3, 4, 5 nebo 6,

$B-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kde V znamená C_3-C_6 cykloalkylenovou skupinu, f znamená 1, 2, 3, 4, nebo 5 a g znamená 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 za předpokladu, že součet $f + g = 1, 2, 3, 4, 5$ nebo 6,

$B-(CH_2)_t-V-C_2-C_6$ alkenylénová skupina nebo

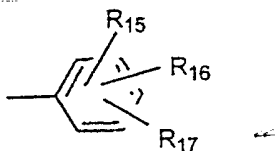
$B-C_2-C_6$ alkenylén- $V-(CH_2)_t-$, kde V a t mají svrchu uvedený význam za předpokladu, že součet t a počtu uhlíkových atomů v alkenylénovém řetězci je 2, 3, 4, 5 nebo 6,

$B-(CH_2)_a-Z(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kde Z a V mají svrchu uvedený význam a a , b a d nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 za předpokladu, že součet a , b a d je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 nebo

$T-(CH_2)_s-$, kde T znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku a s znamená 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6, nebo

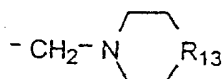
R_1 a R_4 společně tvoří skupinu $B-CH=C-$,

B znamená indanyl, indenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, heteroaryl nebo W -substituovaný heteroaryl, kde heteroaryl se volí ze skupiny pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl a furanyl a v případě heteroarylových skupin, obsahujících atomy dusíku i jejich N -oxidy, nebo

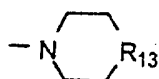


W znamená 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, nižší hydroxyalkyl, nižší alkoxykupina, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxykupina,

alkoxykarbonylalkoxyskupina, nižší alkoxyiminonižší alkyl, nižší alkandioyl, nižší alkylnižšíalkandioyl, allyloxyskupina, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzyl, R_7 -benzyl, benzyloxyskupina, R_7 -benzyloxyskupina, fenoxyskupina, R_7 -fenoxyskupina, dioxolanyl, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylen, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenyloxyskupina, OH, atom halogenu, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$, $\text{R}_{11}\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_{11}\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_8$, terc.butylldimethylsilyloxymethyl, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $-\text{COOR}_{19}$, $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$, nižší alkylen- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, $\text{R}_{10}\text{C}(\text{O})$ nižší alkylenyloxyskupina, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{C}(\text{O})$ nižší alkylenyloxyskupina a



v případě substituce na atomech uhlíku v kruhu, substituenty na atomu dusíku heteroarylového kruhu se volí ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxyskupina, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, OH, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenová skupina, $\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ nižší alkylenyloxyskupina, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ a 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl, R_7 znamená 1 až 3 skupiny, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxyskupina, $-\text{COOH}$, NO_2 , $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, OH a atom halogenu, R_8 a R_9 nezávisle znamenají atom vodíku nebo nižší alkyl, R_{10} znamená nižší alkyl, fenyl, R_7 -fenyl, benzyl nebo R_7 -benzyl, R_{11} znamená OH, nižší alkyl, fenyl, benzyl, R_7 -fenyl nebo R_7 -benzyl, R_{12} znamená atom vodíku, OH, alkoxyskupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, skupinu



$-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$, nižší alkyl, fenyl nebo R_7 -fenyl,

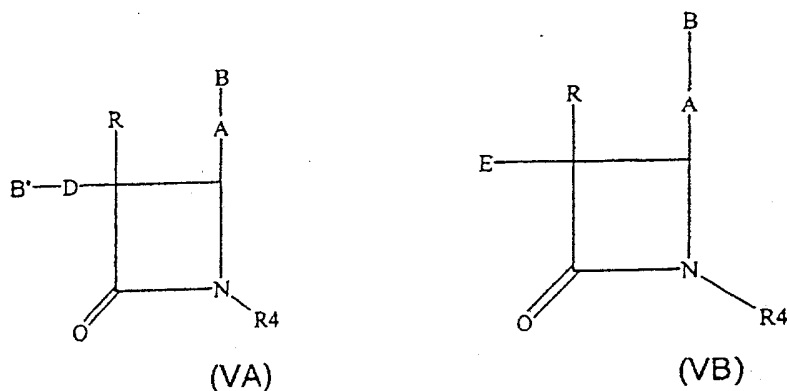
R_{13} znamená $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-N(\text{nižší alkyl})-$ nebo $-NC(O)R_{19}$,

R_{15} , R_{16} a R_{17} se nezávisle volí z atomu vodíku a skupin, definovaných pro W nebo R_{15} znamená atom vodíku a R_{16} a R_{17} tvoří společně s atomem uhlíku, na nějž jsou vázány dioxolanylový kruh,

R_{19} znamená atom vodíku, nižší alkyl, fenyl nebo nižší alkylfenyl a

R_{20} a R_{21} se nezávisle volí ze skupiny fenyl, W-substituovaný fenyl, naftyl, W-substituovaný naftyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituovaný heteroaryl, heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem, W-substituovaný heteroaryl, kondenzovaný s benzenovým kruhem a cyklopropyl, přičemž heteroaryl má svrchu uvedený význam,

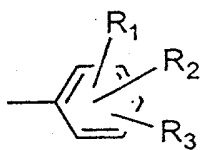
e)



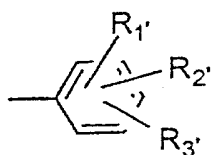
nebo isomerů sloučenin obecného vzorce VA a VB, farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VA a VB nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, prekursorů sloučenin obecného vzorce VA a VB nebo isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde

A znamená $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ nebo $-(CH_2)_p-$, kde p znamená 0, 1, nebo 2,

B znamená



B' znamená



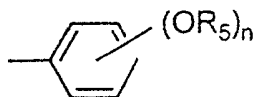
D znamená $-(CH_2)_mC(O)-$ nebo $-(CH_2)_q-$, kde m znamená 1, 2, 3 nebo 4 a q znamená 2, 3, nebo 4,

E znamená C_{10} až C_{20} alkyl, nebo $-C(O)-(C_9 \text{ až } C_{19})$, kde alkyl má přímý nebo rozvětvený řetězec a je nasycený nebo obsahuje jednu nebo větší počet dvojných vazeb,

R znamená atom vodíku, C_1 - C_{15} alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem, nasycený nebo obsahující jednu nebo větší počet dvojných vazeb nebo skupinu $B-(CH_2)_r-$, kde r znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' a R_3' se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, nižší alkoxy skupina, karboxylová skupina, NO_2 , NH_2 , OH , atom halogenu, nižší alkylaminoskupina, nižší dialkylaminoskupina, $-NHC(O)OR_5$, R_5O_2SNH- a $-S(O)_2NH_2$,

R_4 znamená skupinu



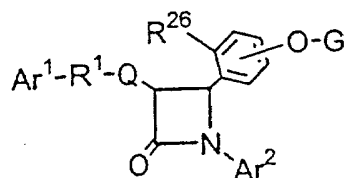
kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3,

R_5 znamená nižší alkyl a

R_6 znamená OH , nižší alkyl, fenyl, benzyl nebo substituovaný fenyl, kde substituenty jsou 1 až 3 skupiny,

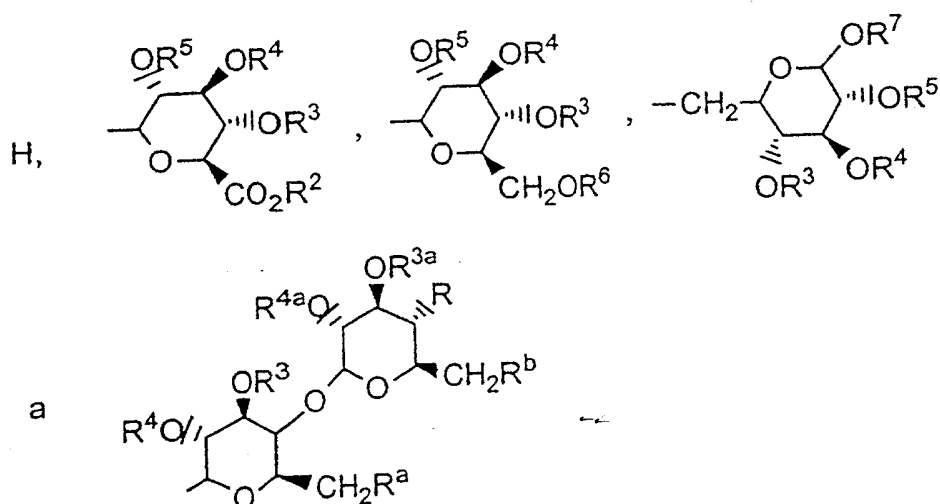
nezávisle vybrané ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxy skupina, karboxylová skupina, NO_2 , NH_2 , OH , atom halogenu, nižší alkylaminoskupina nebo nižší dialkylaminoskupina,

f)



(VI)

nebo isomerů sloučenin obecného vzorce VI, farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce VI nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, precursorů sloučenin obecného vzorce VI nebo isomerů, solí nebo solvátů těchto precursorů, kde R^{26} znamená atom vodíku nebo skupinu OG^1 , G a G^1 se nezávisle volí ze skupiny

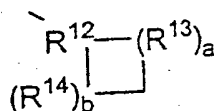


za předpokladu, že v případě, že R^{26} znamená atom vodíku nebo skupinu OH, pak G má význam, odlišný od atomu vodíku, R, R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, -OH, atom halogenu, -NH₂, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo -W- R^{30} , W se nezávisle volí ze skupiny -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- a -O-C(S)-N(R^{31})-, R^2 a R^6 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl, R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, -C(O)C1-C6alkyl a -C(O)aryl, R^{30} se volí ze skupiny R^{32} -substituovaný T, R^{32} -substituovaný -T-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C2-C4alkenyl, R^{32} -substituovaný-C1-C6alkyl, R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkyl a R^{32} -substituovaný-C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl, R^{31} se volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl, T se volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl, R^{32} se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl, -OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina, methylenedioxyskupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl, C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl, -C(O)-C1-C4alkoxyskupina a pyrrolidinylní karbonyl nebo znamená R^{32} kovalentní vazbu a R^{31} , na jehož atom dusíku je R^{32} vázán, tvoří s R^{32} pyrrolidinylní, piperidinylní, N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní nebo C1-C4alkoxykarbonylní substituovaný pyrrolidinylní, piperidinylní, N-methylpiperazinylní, indolinylní nebo morfolinylní,

Ar^1 znamená aryl nebo R^{10} -substituovaný aryl,

Ar^2 znamená aryl nebo R^{11} -substituovaný aryl,

Q znamená chemickou vazbu nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidinonového kruhu spiroskupinu obecného vzorce

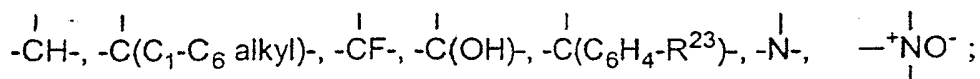


R^1 se volí ze skupiny

$-(\text{CH}_2)_q$, kde q znamená 2 až 6 za předpokladu, že v případě, že Q tvoří spirokruh, může q znamenat také 0 nebo 1,

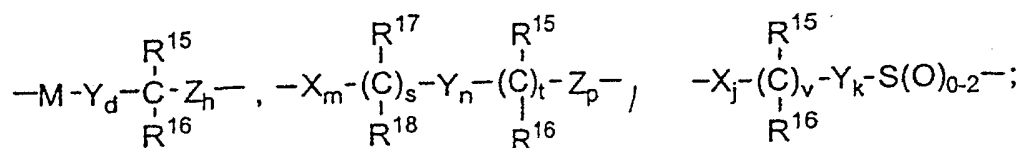
$-(\text{CH}_2)_e\text{-E-}(\text{CH}_2)_r$, kde E znamená $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenylenovou skupinu, $-\text{NR}^{22}-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e znamená 0 až 5 a r znamená 0 až 5 za předpokladu, že $e + r$ znamená 1 až 6,

R^{12} znamená



R^{13} a R^{14} se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCl-C}_6\text{alkyl}-$, $-\text{C}(\text{diCl-C}_6\text{alkyl})$, $-\text{CH=CH}-$ a $-\text{CCl-C}_6\text{alkyl=CH}-$, nebo tvoří R^{12} spolu s R^{13} nebo spolu s R^{14} skupinu $-\text{CH=CH}-$ nebo $-\text{CH=CCl-C}_6\text{alkyl}-$,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznámají současně 0, přičemž v případě, že R^{13} znamená $-\text{CH=CH}-$ nebo $-\text{CCl-C}_6\text{alkyl=CH}-$, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R^{14} znamená $-\text{CH=CH}-$ nebo $-\text{CCl-C}_6\text{alkyl=CH}-$, pak $b = 1$ a za předpokladu, že a znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R^{13} mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že b znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R^{14} stejné nebo odlišné, a v případě, že Q znamená chemickou vazbu, může R^1 znamenat také některou ze skupin



M znamená -O-, -S-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

X, Y a Z se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHCl-C₆alkyl-
a -CdiCl-C₆alkyl-,

R¹⁰ a R¹¹ se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3
substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny

(C₁-C₆)alkyl,

-OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰,
-NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵,
-NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹,
-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylen)-COOR¹⁹,
-CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂

a atom halogenu,

R¹⁵ a R¹⁷ se nezávisle volí ze skupiny -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -
O(CO)OR²¹ a -O(CO)NR¹⁹R²⁰,

R¹⁶ a R¹⁸ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C₁-
C₆alkyl a aryl nebo společně tvoří R¹⁵ a R¹⁶ nebo R¹⁷ a R¹⁸
skupinu =O,

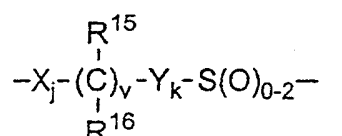
d znamená 1, 2 nebo 3,

h znamená 0, 1, 2, 3 nebo 4,

s znamená 0 nebo 1, t znamená 0 nebo 1, m, n a p nezávisle
znamenají 0 až 4 za předpokladu, že alespoň jeden ze
symbolů s a t znamená 1 a součet m, n, p, s a t znamená 1
až 6,

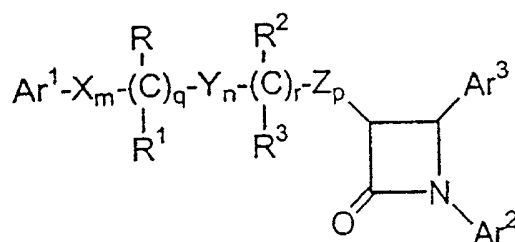
za předpokladu, že v případě, že p znamená 0 a t znamená 1,
pak součet m, s a n znamená 1 až 5 a

za předpokladu, že p znamená 0 a s znamená 1, pak součet,
 m , t a n znamená 1 až 5,
 v znamená 0 nebo 1,
 j a k nezávisle znamenají 1 až 5 za předpokladu, že součet
 j , k a v znamená 1 až 5,
a v případě, že Q znamená chemickou vazbu a R^1 znamená
skupinu



Ar^1 znamená také pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl,
thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl,
pyrimidinyl nebo pyridazinyl,
 R^{19} a R^{20} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,
C1-C6alkyl, aryl a arylsubstituovaný C1-C6alkyl,
 R^{21} znamená C1-C6alkyl, aryl nebo 2,4-substituovaný aryl,
 R^{22} znamená atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl,
 $-C(O)R^{19}$ nebo $-COOR^{19}$,
 R^{23} a R^{24} nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou
nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, C1-
C6alkoxyskupina, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ a atom halogenu a
 R^{25} znamená H, $-OH$ nebo C1-C6alkoxyskupinu,

g)



(VII)

nebo isomerů sloučenin obecného vzorce VII, farmaceuticky
přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce
VII nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů

isomerů těchto látek, prekursorů sloučenin obecného vzorce VII nebo isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde Ar^1 a Ar^2 se nezávisle volí ze skupiny aryla a R^4 -substituovaný aryl,

Ar^3 znamená aryl nebo R^5 -substituovaný aryl,

X, Y a Z se nezávisle volí ze skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{nižší alkyl})-$ a $-\text{C}(\text{di-nížší alkyl})-$,

R a R^2 se nezávisle volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ a $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,

R^1 a R^3 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl a aryl,

q znamená 0 nebo 1, r znamená 0 nebo 1, m, n a p nezávisle znamenají 0, 1, 2, 3 nebo 4 za předpokladu, že alespoň jeden ze symbolů q a r znamená 1 a součet m, n, p, q a r znamená 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 a za předpokladu, že v případě, že p znamená 0 a r znamená 1, pak součet m, q a n znamená 1, 2, 3, 4 nebo 5,

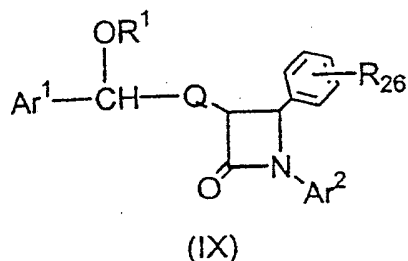
R^4 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny nižší alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-(\text{nižší alkylen})-\text{COOR}^6$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6-$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ a atom halogenu,

R^5 znamená 1 až 5 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{R}^7$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{COOR}^6$, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{CF}_3-$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, atom halogenu, $-(\text{nižší alkylen})-\text{COOR}^6$ a $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6-$,

R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, nižší alkyl, aryl a arylsubstituovaný nižší alkyl,

R^9 znamená nižší alkyl, aryl nebo arylsubstituovaný nižší alkyl,

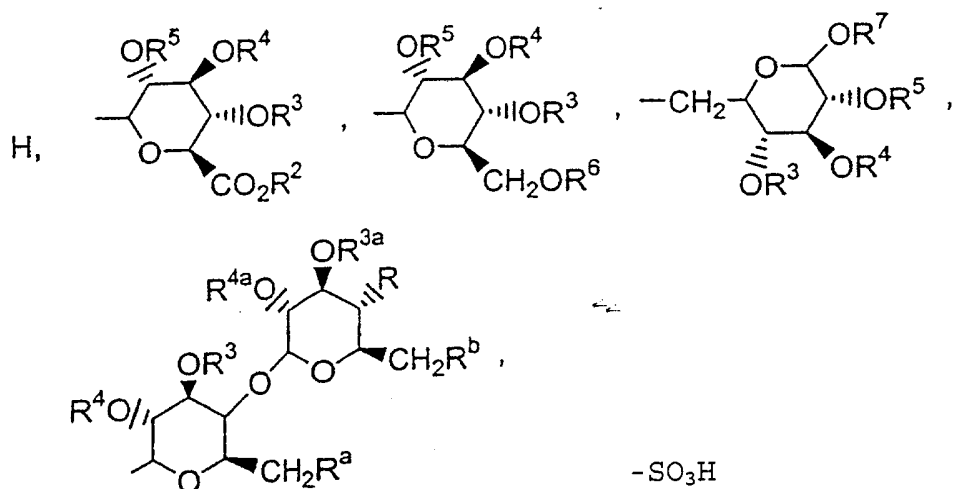
h)



nebo isomerů sloučenin obecného vzorce IX, farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů sloučenin obecného vzorce IX nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů isomerů těchto látek, prekursorů sloučenin obecného vzorce IX nebo isomerů, solí nebo solvátů těchto prekursorů, kde R^{26} se volí ze skupiny

- a) OH,
- b) OCH_3 ,
- c) atom fluoru a
- d) atom chloru.

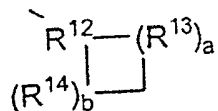
R^1 se volí ze skupiny



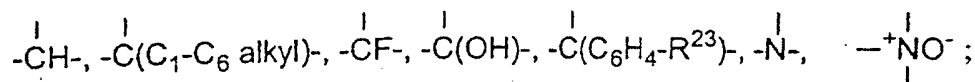
přírodní a nepřírodní aminokyseliny,

R, R^a a R^b se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, -OH, atom halogenu, -NH₂, azidoskupina, C1-C6alkoxyC1-C6alkoxyskupina nebo -W-R³⁰, W se nezávisle volí ze skupiny -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- a -O-C(S)-N(R³¹)-, R² a R⁶ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, aryl a arylC1-C6alkyl, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} a R^{4a} se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku, C1-C6alkyl, arylC1-C6alkyl, -C(O)C1-C6alkyl a -C(O)aryl, R³⁰ se volí ze skupiny R³²-substituovaný T, R³²-substituovaný -T-C1-C6alkyl, R³²-substituovaný-C2-C4alkenyl, R³²-substituovaný-C1-C6alkyl, R³²-substituovaný-C3-C7cykloalkyl a R³²-substituovaný-C3-C7cykloalkylC1-C6alkyl, R³¹ se volí ze skupiny atom vodíku a C1-C4alkyl, T se volí ze skupiny fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl a pyridyl, R³² se nezávisle volí z 1 až 3 substituentů, nezávisle vybraných ze skupiny atom vodíku nebo halogenu, C1-C4alkyl, -OH, fenoxyskupina, -CF₃, -NO₂, C1-C4alkoxyskupina, methylenedioxyskupina, oxoskupina, C1-C4alkylsulfonyl, C1-C4alkylsulfinyl, C1-C4alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NHC1-C4alkyl, -C(O)-N(C1-C4alkyl)₂, -C(O)-C1-C4alkyl, -C(O)-C1-C4alkoxyskupina a pyrrolidinylkarbonyl nebo znamená R³² kovalentní vazbu a R³¹, na jehož atom dusíku je R³² vázán, tvoří s R³² pyrrolidiny, piperidiny, N-methylpiperaziny, indoliny nebo morfoliny nebo

C1-C4alkoxykarbonylsubstituovaný pyrrolidiny, piperidiny, N-methylpiperaziny, indoliny nebo morfoliny, Ar¹ znamená aryl nebo R¹⁰-substituovaný aryl, Ar² znamená aryl nebo R¹¹-substituovaný aryl, Q znamená -(CH₂)_q-, kde q znamená 2 až 6 nebo tvoří s atomem uhlíku v poloze 3 azetidionového kruhu spiroskupinu vzorce



R¹² znamená některou ze skupin



R¹³ a R¹⁴ se nezávisle volí ze skupiny -CH₂-, -CHC1-C6alkyl-, -C(diC1-C6alkyl), -CH=CH- a -CC1-C6alkyl=CH-, nebo tvoří R¹² spolu s R¹³ nebo spolu s R¹⁴ skupinu -CH=CH- nebo -CH=CC1-C6alkyl-,

a a b nezávisle znamenají 0, 1, 2 nebo 3 za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně 0, přičemž v případě, že R¹³ znamená -CH=CH- nebo -CC1-C6alkyl=CH-, znamená a celé číslo 1 a za předpokladu, že v případě, že R¹⁴ znamená -CH=CH- nebo -CC1-C6alkyl=CH-, pak b = 1 a za předpokladu, že a znamená 2 nebo 3, pak skupiny ve významu R¹³ mohou být stejné nebo odlišné a v případě, že b znamená 2 nebo 3, mohou být skupiny ve významu R¹⁴ stejné nebo odlišné, R¹⁰ a R¹¹ se nezávisle volí ze skupiny, tvořené 1 až 3 substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny C1-C6alkyl,

-OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰,
-NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵,
-NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)O-
2R²¹,

13.08.03

-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylen.)-COOR¹⁹,
 -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂

a atom halogenu,

Ar¹ může rovněž znamenat pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl nebo pyridazinyl,

R¹⁹ a R²⁰ se nezávisle volí ze skupiny atom vodíku,

C₁-C₆alkyl, aryl a arylsubstituovaný C₁-C₆alkyl,

R²¹ znamená C₁-C₆alkyl, aryl nebo 2,4-substituovaný aryl,

R²² znamená atom vodíku, C₁-C₆alkyl, arylC₁-C₆alkyl,

-C(O)R¹⁹ nebo -COOR¹⁹,

R²³ a R²⁴ nezávisle znamenají 1 až 3 skupiny, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny atom vodíku, C₁-C₆alkyl,

C₁-C₆alkoxyskupina, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH a atom

halogenu a

R²⁵ znamená H, -OH nebo C₁-C₆alkoxyskupinu,

pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení

sitosterolemie, pro snížení koncentrace alespoň jednoho

sterolu, odlišného od cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi

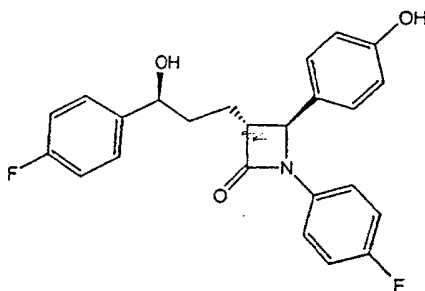
těchto látek v krevní plasmě nebo ve tkáních, pro léčení

cévních onemocnění, prevenci nebo zlepšení arteriosklerózy,

prevenci nebo zlepšení atherosklerózy nebo prevenci nebo

zmírnění rizika kardiovaskulární příhody u savců.

60. Použití alespoň jednoho inhibitoru vstřebávání sterolů obecného vzorce VIII



(VIII)

nebo farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů
sloučeniny obecného vzorce VIII pro výrobu farmaceutického
prostředku pro léčení sitosterolemie, pro snížení
koncentrace alespoň jednoho sterolu, odlišného od
cholesterolu, 5 α -stanolu nebo směsi těchto látek v krevní
plasmě nebo ve tkáních, pro léčení cévních onemocnění,
prevenci nebo zlepšení arteriosklerózy, prevenci nebo
zlepšení atherosklerózy nebo prevenci nebo zmírnění rizika
kardiovaskulární příhody u savců.