

KIVONAT

**Eljárás ateroszklerózis kezelésére egy aP2 inhibitor vagy
kombinációja alkalmazásával**

A találmány tárgyát ateroszklerózis és ezzel rokon betegségek kezelésére szolgáló eljárás képezi, amelyben egy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy aP2 inhibitor vagy egy aP2 inhibitor és egy másik ateroszklerózis-ellenes hatóanyag kombinációjának terápiásan hatékony mennyiségét adják be. Az aP2 inhibitorokra jellemző, hogy specifikusan kötődnek az aP2 proteinhez, annak funkcióit és/vagy a szabad zsírsavak megkötésére való képességét gátolják. Az aP2 inhibitorok oxazol vagy ezzel analóg gyűrű(ke)t tartalmaznak, illetve pirimidin- vagy piridazinon-származékok. A kombinációban alkalmazott másik ateroszklerózis-ellenes hatóanyag lehet egy MTP inhibitor, egy HMG CoA reduktáz inhibitor, például pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin vagy fluvasztatin, egy szkvalén szintetáz inhibitor, egy fibrinsav-származék, egyéb, a koleszterinszintet csökkentő ágens, egy lipoxigenáz inhibitor, egy ACAT inhibitor vagy egy PPAR α/γ kettős agonista.



2001.10.31.

Eljárás ateroszklerózis kezelésére egy aP2 inhibitor vagy kombinációja alkalmazásával

A találmány tárgyát ateroszklerózis és rokon betegségek aP2 inhibitorral egyedül vagy más típusú ateroszklerózis-ellenes hatóanyaggal kombinációban való kezelése képezi.

A zsírsavakat kötő proteinek (fatty acid binding proteins, FABPs) kisméretű, a citoplazmában lévő proteinek, amelyek olyan zsírsavakat kötnek meg, mint az olajsav, amelyek fontos metabolikus fűtőanyagok és sejtműködés-szabályozók. A zsírsav-metabolizmusnak a zsírszövetben való szabályozatlansága az inzulin rezisztenciának és az elhízásból a nem-inzulin függő diabetes mellitusba (II típusú diabéteszbe) való átmenetnek jellegzetes vonása.

Az aP2, egy a zsírsejtek (adipocytes) citoszóljában lévő 14,6 kD tömegű protein, a sejten belüli homológ zsírsavkötő proteinek családjának egyik tagja, amely a zsírsejtekben a zsírsavak forgalmát szabályozza, és a zsírszövetből a zsírsavak kiáramlását közvetíti (mediálja). G.S Hotamisligil és munkatársai közlése szerint [Science, 274, 1377-1379 (1996)] ha aP2-hiányos egereket zsírban gazdag diétának tettek ki, az állatokban néhány hét alatt étrendi eredetű elhízás fejlődött ki, azonban — a hasonló diétán tartott kontroll állatoktól eltérően — inzulin rezisztencia vagy diabétesz nem alakult ki. Ebből következően Hotamisligil és munkatársai arra a következtetésre jutottak, hogy „az aP2-nek központi szerepe van azon az úton, amely az elhízást és az inzulin rezisztenciát összekapcsolja” (Kivonat,

1377. oldal).

A DIALOG ALERT DBDR928 (1997. jan. 2.), Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder Information) közlése szerint egy nagyobb gyógyszergyártó cég „potenciális új antidiabetogén vegyületek azonosítására virtuális szűrővizsgálatokat alkalmaz”. Azt is közölték, hogy „a gyógyszergyártó cég a szűrővizsgálatban aP2-t, egy a zsírsejtekben zsírsavkötő proteint alkalmaz”.

A találmány tárgyát képezi eljárás ateroszklerózis kezelésére, amelyben egy ilyen kezelést igénylő humán páciensnek egy aP2-t gátló (aP2 inhibitor) gyógyszer terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

Továbbá a találmány tárgyát képezi eljárás ateroszklerózis kezelésére, amelyben egy ilyen kezelést igénylő humán páciensnek egy aP2 inhibitor és egy másik típusú ateroszklerózis-ellenes hatóanyag kombinációjának terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

Továbbá a találmány tárgyát képezi egy új ateroszklerózis-ellenes kombináció, amely egy aP2 inhibitorból és egy az aP2 gátlásától különböző hatásmechanizmusú ateroszklerotis-ellenes hatóanyagból álló gyógyszer. Az aP2 inhibitort az ateroszklerózis-ellenes hatóanyaghoz viszonyítva (a beadás módjától függően) mintegy 0,1:1 tömegaránytól mintegy 100:1 tömegarányig, előnyösen mintegy 0,5:1 tömegaránytól mintegy 10:1 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

Látni kell, hogy az aP2 inhibitort egyedül vagy ennek egy ateroszklerózis-ellenes hatóanyaggal való kombinációját ateroszklerózis kezelésére alkalmazó találmány szerinti eljárás az ateroszklerózis kezelését, kockázatának csökkentését, gátlását,



megelőzését és/vagy mérséklését vagy visszafejlődését is magában foglalja.

A találmány szerinti eljárás tehát az ateroszklerozisból eredő cardiovascularis és cerebrovascularis betegségek, mint a szívizom és/vagy az agyi ischaemia, szívizom infarktus, angina, perifériás érbetegség és agyvérzés megelőzését, gátlását vagy kockázatának csökkentését egyaránt magában foglalja.

A találmány szerinti eljárásban való alkalmazásra azok az aP2 inhibitorok megfelelőek, amelyek az aP2 proteinhez kötődnek, és annak funkcióját és/vagy annak a szabad zsírsavak megkötésére való képességét gátolják. A vegyületek előnyösen 60 szénatomnál kevesebb, előnyösebben 45 szénatomnál kevesebb szénatomot, és 20 heteroatomnál kevesebb, előnyösebben 12 heteroatomnál kevesebb heteroatomot tartalmaznak. Tartalmaznak továbbá egy hidrogénhídkötés donátor vagy akceptor csoportot, amely természetét tekintve savas csoport, és ezek közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a karboxi-, tetrazolil-, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}$, képletű vagy a $-\text{P}(\text{R})(\text{O})\text{OH}$ általános képletű csoport továbbá hidroxics csoport vagy $-\text{NHSO}_2\text{R}'$ vagy $-\text{CONHSO}_2\text{R}'$ általános képletű csoport (amelyben R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport), és tiazolidin-dion-csoport, és ezek (közvetlenül vagy egy közbenső vízmolekulán keresztül) ionosan vagy hidrogénhídkötésen át az aP2 proteinen belül a humán aP2 protein három aminosav-maradékával, az Arg106, Arg126 és a Tyr128 aminosav-maradékokkal lépnek kölcsönhatásba.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő vegyületek egyéb szubsztituenseket, előnyösen hidrofób természetűeket is tartalmaznak, ilyenek például a következő csoportok: alkil-,

cikloalkil-, aril-, heteroaril-, ciklo-heteroaril-, benzo-kondenzált aril- és benzo-kondenzált heteroarilcsoport, valamint ezek szubsztituált ellenpárjai. Különösen előnyösek az aril- és a szubsztituált arilcsoportok. Még különösebben előnyös a fenilcsoport, valamint a halogénatommal vagy metilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A hidrofób szubsztituensek az aP2 proteinen belül egy diszkrét „üreghez” („üregbe”) kötődnek és/vagy ezzel kölcsönhatásba lépnek. Ezt az „üreget” a humán aP2 proteinben megközelítően a Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76 és Arg78 aminosav-maradékok képezik. A hidrogénhídkötés létesítésére képes donor/akceptor csoport és a további szubsztituens csoport közötti térbeli távolság mintegy 7 Ångströmtől mintegy 15 Ångströmig terjed.

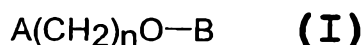
A fenti vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható sóik és prodrog észterek formájában lehet alkalmazni.

Az „ateroszklerózis-ellenes hatóanyag” meghatározás az itt alkalmazott értelemben hyperlipoidaemia-ellenes ágenszt jelent, ilyenek például a HMG CoA reduktáz inhibitorok, mikroszomális triglicerid transzfer protein (MTP) inhibitorok, fibrinsav-származékok, szkvalén szintetáz inhibitorok és más koleszterinszintet csökkentő ágensek, lipoxigenáz inhibitorok, ACAT inhibitorok és PPAR α/γ kettős agonisták.

Az ábra rövid magyarázata

A leíráshoz mellékelt ábra a humán aP2-höz kötött XVIA képletű vegyület (leírását lásd később) röntgenspektroszkópiával vizsgált egyik szerkezeti részének számítógéppel generált képe.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő aP2 inhibitorok közé egy oxazol vagy egy ezzel analóg gyűrűt tartalmazó vegyületek tartoznak. Az U.S.P. 5,218,124 számú szabadalmi irat (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) olyan vegyületeket ismertet, amelyek aP2 inhibitor aktivitásúak, ezért a találmány szerint alkalmazhatók, és ezek közé tartoznak az



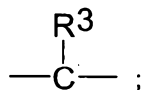
általános képletű benzoil-fenil-, bifenilil- és 2-oxazolil-alkánsav-származékok – amely képletben

A jelentése a



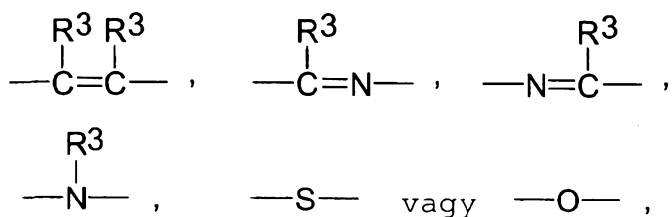
képletű csoport, amelyekben

X jelentése -N- vagy



általános képletű csoport;

Z jelentése



általános képletű csoport – amely képletben

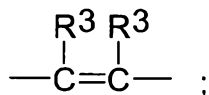
R¹ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
vagy

R^1 és R^2 együtt benzol gyűrűt képeznek; azzal a fenntartással,
 hogy ha

X jelentése -N-, akkor

Z jelentése az

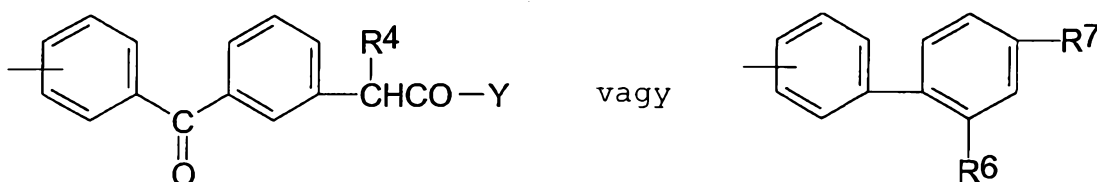


általános képletű csoporttól különböző;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2;

B jelentése a



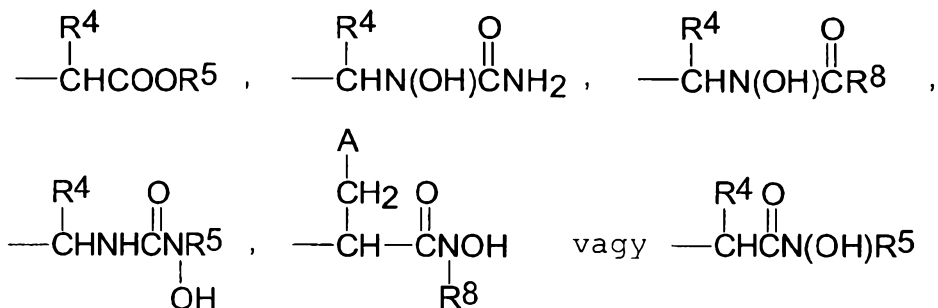
általános képletű csoport, amely képletben

Y jelentése $-OR^5$ vagy $-N(OH)R^8$ általános képletű csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy nitrocsoport,

R^7 jelentése az



általános képletű csoport;

R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

m értéke 0-tól 3-ig terjed -

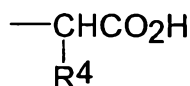
és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Az A csoport jelentése, többek között, 5- vagy 6-tagú telítetlen, nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot tartalmazó mono- vagy benzolgyűrűvel kondenzált heterociklus, amely adott esetben rövid szénláncú alkilcsoporttal vagy fenilcsoporttal szubsztituált. Az előző meghatározás a következő heterociklusos csoportokat foglalja magában: furil-, pirrolil-, tienil-, oxazolil-, tiazolil-, imidazolil-, piridil-, pirazinil-, pirimidinil-, benzo-furanil-, benzo-tienil-, benztiazolil-, indolil-, benzo-xazolil-, kinazolinil-, benzimidazolil-, kinoxalinil-, kinazolinil-csoport és hasonlók.

Előnyösek azok a példák, amelyekben

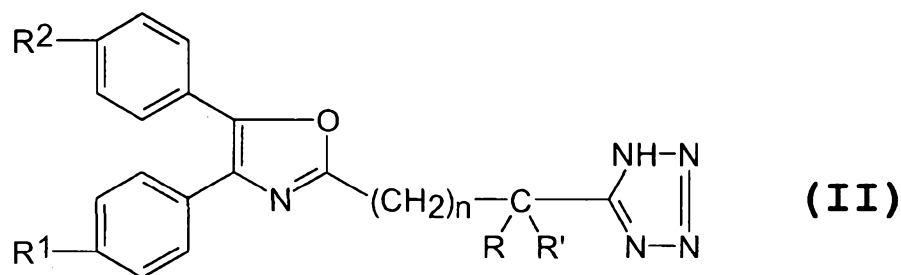
A és B jelentése azonos a fentebb meghatározottakkal; és

R⁷ jelentése az



általános képletű csoport.

A találmány másik megvalósítását jelentik azok a vegyületek, amelyek aP2 aktivitásúak, ezért a találmány szerinti alkalmazásra megfelelőek, és amelyeket az U.S.P. 5,403,852 számú szabadalmi irat ismertet (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk), és ezek a vegyületek az alábbi



általános képletű oxazol-származékok – amely képletben

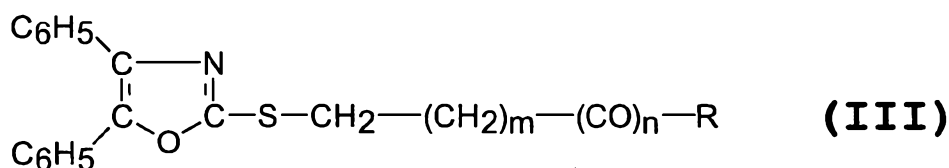
R és R' azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom vagy 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoport;

R¹ és R² azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-oxi-csoport, amelyben az alkil-rész 1-4 szénatomos, és adott esetben elágazó láncú; és

n értéke 3-tól 6-ig terjed –

valamint ezek sói, ezek izomerei, amennyiben léteznek, és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A találmány másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerinti eljárásban alkalmazható, az U.S.P. 4,001,228 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a 2-merkapto-4,5-difenil-oxazol



általános képletű S-származékai – amely képletben

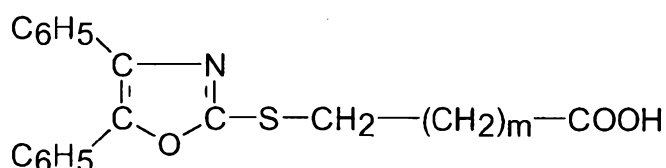
m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1; és

R jelentése hidrox-, alkoxi- vagy aminocsoport –

továbbá a fenti (III) általános képletű vegyületek sói, különösen gyógyszerészetileg elfogadható sói is a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Előnyösek az

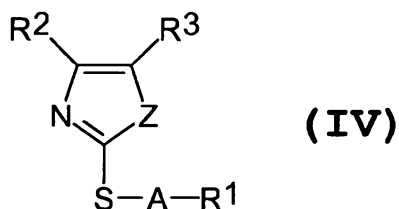


általános képletű S-(4,5-difenil-2-oxazolil)-tio-karbonsavak – amely képletben

m értéke 0, 1 vagy 2 –

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható rövid szénláncú alkil-észterei és sói.

A találmány másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerinti eljárásban alkalmazható, az U.S.P. 4,051,250 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű azol-származékok – amely képletben

R¹ jelentése karboxi-, észteresített karboxi- vagy funkcionálisan másként módosított karboxicsoport;

R² és R³ jelentése egyaránt legfeljebb 10 szénatomos arilcsoport;

A jelentése C_nH_{2n} általános képletű csoport, amelyben

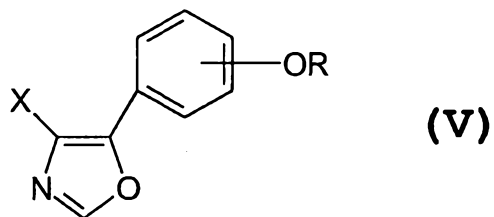
n értéke 1-től 10-ig terjedő egész szám; és

Z jelentése oxigén- vagy kénatom –

és ezek fiziológiailag elfogadható sói.

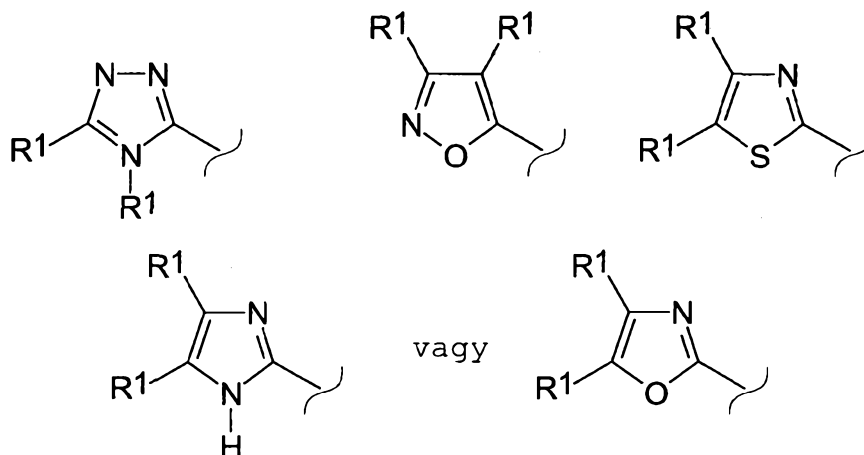
Előnyösek a fenti számú szabadalmi iratban ismertetett előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,380,854 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek az



általános képletűek – amely képletben

X jelentése

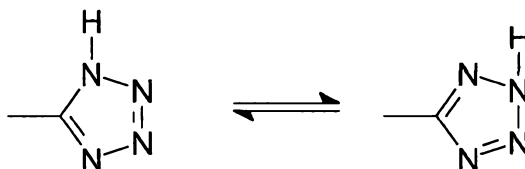


általános képletű csoport;

R jelentése $-\text{CH}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése fenil- vagy Th-csoport;

R^2 jelentése

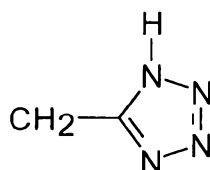


képletű és $-\text{CO}_2\text{R}^3$ általános képletű csoport, ahol

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport –
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

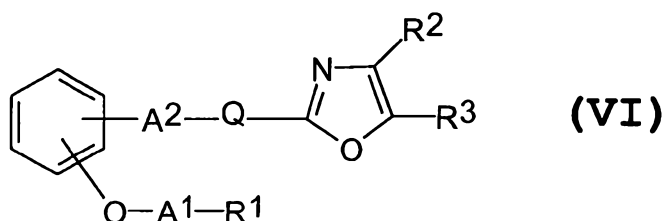
R jelentése karboxi-metil-csoport vagy



képletű csoport vagy ennek tautomere; és

R¹ jelentése fenilcsoport.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, a WO 95/17393 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű diaril-oxazol-származékok — amely képletben

R¹ jelentése karboxi- vagy védett karboxics csoport;

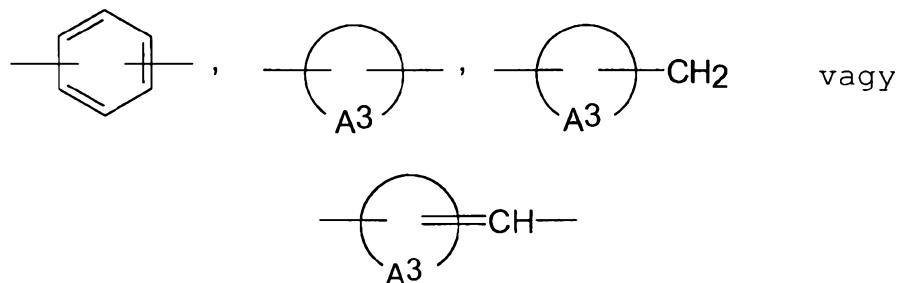
R² jelentése arilcsoport, amely megfelelő szubsztituens(ekke)l szubsztituált lehet;

R³ jelentése arilcsoport, amely megfelelő szubsztituens(ekke)l szubsztituált lehet;

A¹ jelentése rövid szénláncú alkilénecs csoport;

A² jelentése kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkilénecs csoport; és

-Q- jelentése



általános képletű csoport

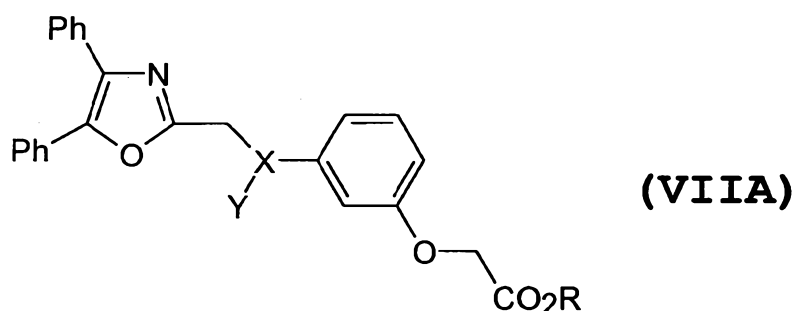
[amelyben az



általános képletű csoport ciklo-(rövid szénláncú)-alkán vagy ciklo-(rövid szénláncú)-alkén, amelyek mindegyike megfelelő szubsztituens(ek)e)t hordozhat].

Előnyösek a WO 95/17393 számú szabadalmi irat kiviteli példáiban bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, a U.S.P. 5,362,879 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű difenil-oxazol-származékok – amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

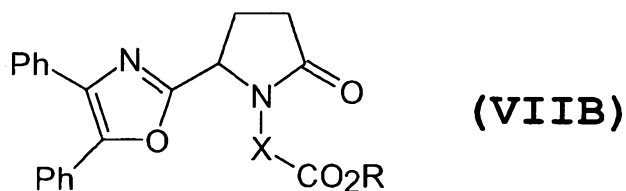
X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

Y jelentése hidrogénatom vagy $-CO_2R^1$ vagy $-CO_2R^2$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport; és

R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport;

illetve a



általános képletű difenil-oxazol-származékok – amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, illetve para vagy meta helyzetben $-OR^2$ általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

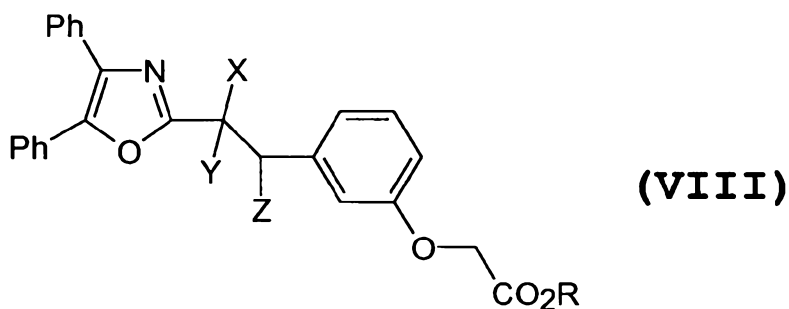
R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; és

n értéke 4-től 8-ig terjedő egész szám –

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány még további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,187,188 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű oxazol-karbonsav-származékok – amely képletben Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy együtt egy kémiai kötést képeznek;

X jelentése cianocsoport, illetve $-CO_2R^1$ vagy $-CONR^2R^3$ általános képletű csoport;

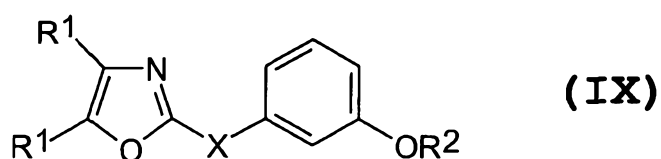
R és R^1 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogén- vagy nátriumatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport –

vagy ezek alkálifémekkel alkotott sói.

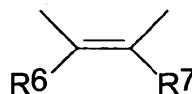
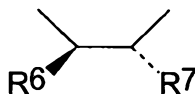
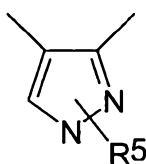
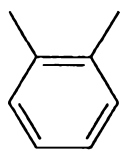
Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,348,969 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a

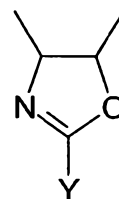


általános képletű fenil-oxazolil-oxzol-származékok - amely képletben

X jelentése



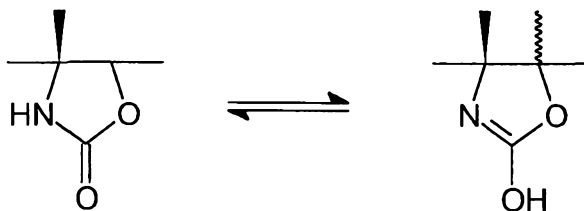
vagy



általános képletű csoport;

Y jelentése metil-, fenil- vagy hidroxicsoport; azzal a fenn-tartással, hogy ha

Y jelentése hidroxicsoport, akkor a vegyületek a



képletű keto-enol tautomer formákban léteznek;

R¹ jelentése fenil- vagy Th-csoport;

R² jelentése -CH₂R³ általános képletű csoport;

R³ jelentése -CO₂R⁴ általános képletű csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^5 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

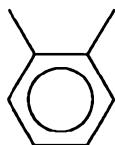
R^6 jelentése OHCHN- képletű csoport vagy aminocsoport; és

R^7 jelentése hidrogénatom vagy hidroxics csoport –

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

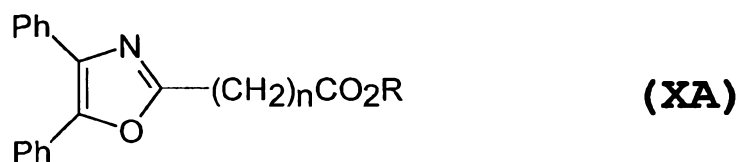
Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek különösen azok, amelyekben

X jelentése az alábbi képletű 1,2-fenilén-csoport; és

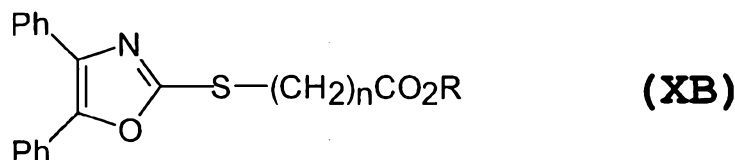


Y jelentése karboxi-metil-csoport.

A találmány további megvalósítását jelentik azok a találmány szerint alkalmazható, az U.S.P. 5,262,540 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



vagy



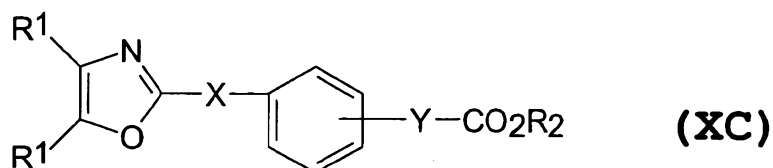
általános képletű 2-(4,5-diaril)-2-oxazolidil-szubsztituált fenoxi-alkánsavak és -észterek, amely képletekben

n értéke 7-től 9-ig terjed; és

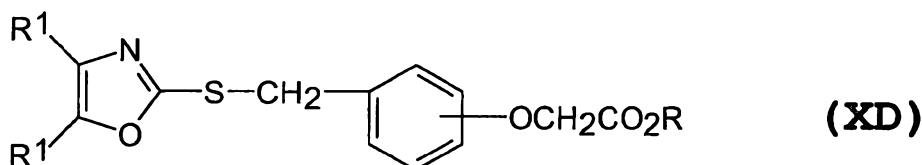
R jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

vagy ha

R jelentése hidrogénatom; akkor ezek alkálifémekkel alkotott sói; illetve a



vagy



általános képletű 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-fenoxi-alkánsavak és ezek észterei, amely képletekben

R¹ jelentése fenil- vagy tienilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport vagy CO₂-vel együtt 1-tetrazolilcsoport;

X jelentése két vegyértékű összekötő csoport, amelyet az etilén-, etenilén- vagy a metilén-oxi-csoport (-CH₂-O-) közül választunk ki;

Y jelentése a fenilcsoport 3. vagy 4. pozíciójához kapcsolódó két vegyértékű összekötő csoport, amelyet a metilén-oxi- (-CH₂-O-), etilén- vagy eteniléncsoport közül választunk ki;

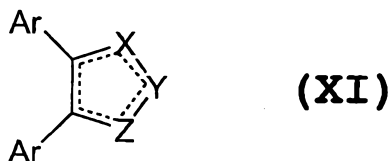
vagy ha

R² jelentése hidrogénatom,

ezek alkálifémekkel alkotott sói.

Előnyösek a fentebb megadott számú szabadalmi irat kiviteli példái által bemutatott előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítását jelentik továbbá azok a találmány szerint alkalmazható, a WO 92/04334 számú szabadalmi iratban ismertetett (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletű 4,5-diaril-heterociklusos-származékok – amely képletben mindkét

Ar azonos vagy különböző lehet, és jelentésük adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy $=CR^1$ - általános képletű csoport;

Y jelentése nitrogénatom, $=N(CH_2)_nA$ vagy $=C(CH_2)_nA$ általános képletű csoport;

Z jelentése nitrogén- vagy oxigénatom vagy $=N(CH_2)_nA$ általános képletű csoport; és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy ha adott esetben a gyűrűben egy kettős kötés van jelen, ezáltal egy teljesen telítetlen heterociklusos gyűrű képződik;

R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

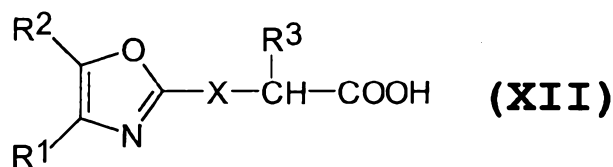
n értéke 4-től 12-ig terjed; és

A jelentése karboxicssoport vagy egy karboxicssoporttá hidrolizálható csoport, továbbá 5-tetrazolil-, $-SO_3H$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(OH)_2$ vagy $-P(O)(R)(OR)$ képletű, illetve általános képletű csoport, ahol

R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport – vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói.

Előnyösek a WO 92/04334 számú szabadalmi iratban megadott előnyös vegyületek.

A találmány még egy másik megvalósítása szerint a találmány szerint alkalmazható, a 2,156,486 számú francia szabadalmi iratban ismertetett aP2 inhibitor aktivitású vegyületek, amelyek a



általános képletűek, amely képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

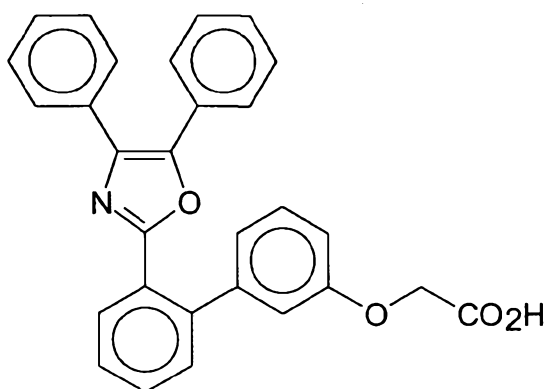
R¹ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

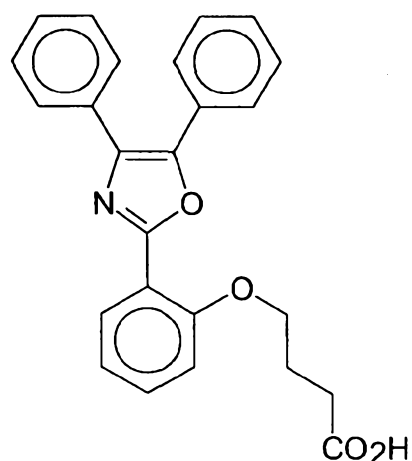
R³ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

Előnyösek a 2,156,486 számú francia szabadalmi iratban leírt előnyös vegyületek.

Mint aP2 inhibitor hatású vegyületek legelőnyösebbek a

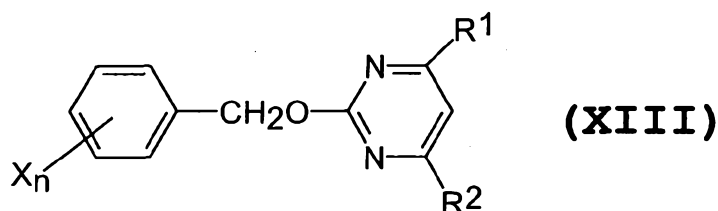


és



képletű oxazol-vegyületek, amelyeket az U.S.P. 5,348,969 számú szabadalmi iratban leírtak szerint lehet előállítani.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható aP2 inhibitorok másik csoportját pirimidin-származékok képezik. Így az U.S.P. 5,599,770 számú szabadalmi irat (amelyre itt mint referenciára hivatkozunk) olyan vegyületeket ismertet, amelyek aP2 inhibitor aktivitásúak, ezért a találmány szerinti eljárásban alkalmazhatóak, és amelyek a



általános képletű 2-(benzil-oxi)-pirimidin-származékok, amely képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül egyaránt hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 3-5 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alkenil-oxi-, 3-5 szénatomos alkinil-oxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy fenilcsoport, azzal a fenntartással, hogy R^1 és R^2 közül legalább az egyik jelentése hidroxicssoport;

n értéke 0-tól 5-ig terjedő egész szám; és

mindegyik X jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, ha n értéke 1-nél nagyobb, akkor halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 7-9 szénatomos aralkil-oxi-, fenil-, hidroximetil-, karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy nitrocsoport.

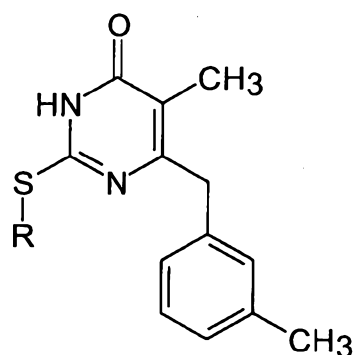
Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben

R^1 és R^2 közül az egyik jelentése hidroxicsoport; és a másik

R^1 vagy R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

X jelentése halogénatom.

A találmány szerinti eljárás másik megvalósítása szerint az eljárásban alkalmazhatók azok az aP2 aktivitású vegyületek, amelyeket A. Mai et al., J. Med. Chem., 40, 1447-1454 (1997) közleményükben ismertetnek, és amelyek az alábbi általános képletűek:

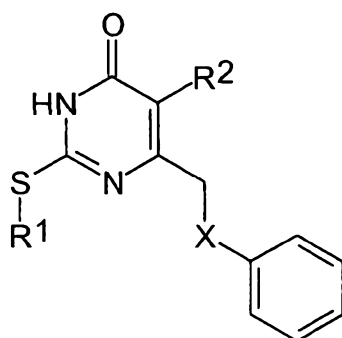


(XIVA)

(3a) R= szek-butil

(3b) R=ciklopentil

(3c) R=ciklohexil

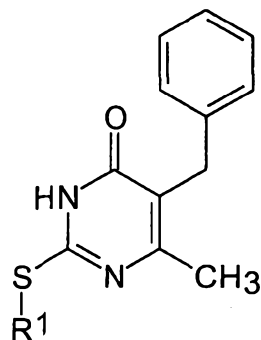
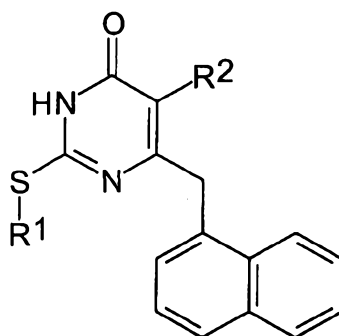
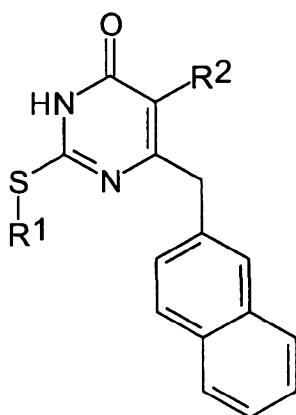


(XIVB)

(5) X=CH₂

(6) X=O

(7) X=S

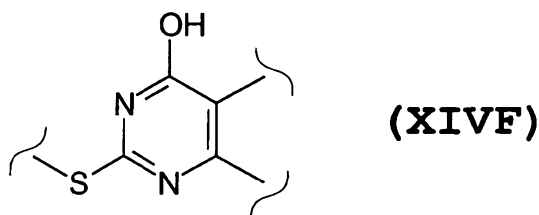
**(XIVC)****(XIVD)****(XIVE)**

amely képletekben

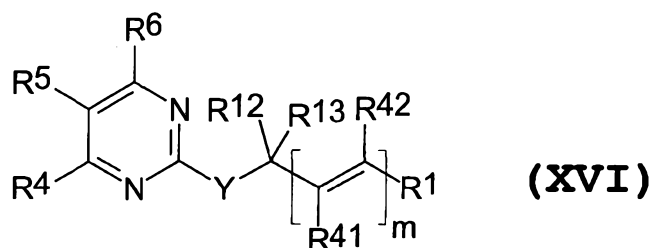
R¹ jelentése szek-butil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A (XIVA-XIVE) általános képleteket azok keto-formájában ábrázoljuk. Azonban a szakterületen járatosak számára ismert, hogy ezek a megfelelő enol-formában is létezhetnek, amely az alábbi szerkezettel jellemezhető:

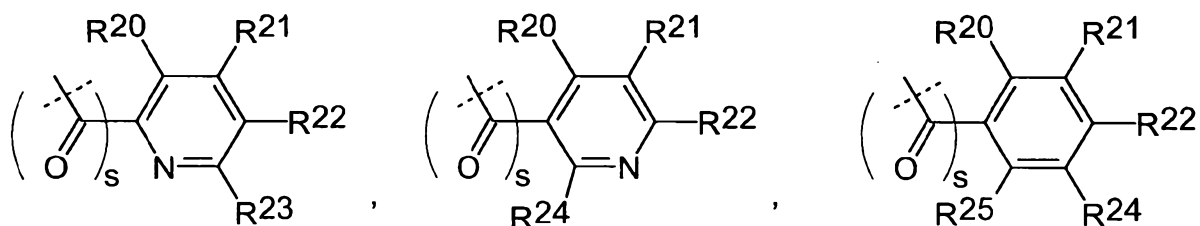


A találmány szerinti eljárás még egy másik megvalósítása szerint az eljárásban alkalmazhatók azok az aP2 aktivitású vegyületek, amelyeket a WO 96/35678 számú szabadalmi irat ismerteti, és amelyek a



általános képletű α -szubsztituált pirimidin-tio-alkil- és -alkil-éter-származékok — amely képletben m értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése a $-\text{CO}_2R^{53}$, $-\text{CONR}^{54}R^{55}$ vagy a



általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens, amely képletekben

s értéke 0 vagy 1; és

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} és R^{25} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluorometil- vagy nitrocsoporthat, halogénatom, hidroxil-, ciano-,



fenil-, fenil-tio- vagy sztirilcsoport, illetve a $-\text{CO}_2(\text{R}^{31})$, $-\text{CON}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{CO}(\text{R}^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^{31})(\text{R}^{33})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{CO}(\text{R}^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{SO}_2(\text{R}^{33})]$ általános képletű csoport közül választjuk ki; vagy

R^{20} és R^{21} vagy R^{21} és R^{22} vagy R^{22} és R^{23} együtt 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, továbbá $-\text{CO}_2(\text{R}^{31})$, $-\text{CON}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, $-\text{CO}(\text{R}^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{CO}(\text{R}^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})[\text{SO}_2(\text{R}^{33})]$ általános képletű csoporttal, ciano-, 2,2,2-trifluor-etil-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-izopropil- vagy fenilcsoporttal szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal ($=\text{O}$) szubsztituált lehet;

n értéke 0-tól 3-ig terjed; és

R^{31} , R^{32} és R^{33} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül választjuk ki; vagy

R^{31} és R^{32} azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, a pirrolidinil-, piperidinil-, 4-morfolinil-, 4-tiomorfolinil-, 4-piperazinil-, 4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]-piperazinil-gyűrűk közül kiválasztott gyűrűt, vagy egy tagot képeznek, amely utóbbit az 1-ciklohexenil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 2-imidazolil-, 4-imidazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-benzoxazolil-, 2-benzimidazolil-, 2-oxazolil-, 4-oxazolil-, 2-tiazolil-, 3-izoxazolil-, 5-izoxazolil-, 5-metil-3-izoxazolil-, 5-fenil-3-izoxazolil-, 4-tiazolil-, 3-metil-2-pirazinil-, 5-metil-2-pirazinil-, 6-metil-2-pirazinil-, 5-klór-2-tienil-, 3-furil-, 2-benzofuranil-, 2-benzo-tienil-, 2H-1-benzo-pirán-3-il-, 2,3-dihidro-5-benzo-piranil-, 1-metil-2-imidazolil-, 2-kinoxalinil-, 5-piperonil-, 4,7-diklór-2-benzoxazolil-, 4,6-dimetil-2-pirimidinil-, 4-metil-2-pirimidinil-, 2,4-dimetil-6-pirimidinil-, 2-metil-4-pirimidinil-, 4-metil-6-pirimidinil-, 6-klór-5-piperonil-, 5-klór-imidazol[1,2-a]-piridin-2-il-, 1H-3-indenil-, 1H-2-metil-2-indenil-, 3,4-dihidro-1-naftil-, S-4-izopropenil-1-ciklohexenil- vagy 4-dihidro-2-naftil-csoport közül választunk ki;

R^{53} jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált), vagy egy 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú telítetlen gyűrű, (amely telítetlen gyűrű adott esetben hidrogénatommal, 1-6

szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroximetil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott csoport;

R^{54} és R^{55} jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allyl- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy trifluorometil-csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott szubsztituens, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tiomorfolinil-, -4-piperazinil- vagy -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek;

R^{41} és R^{42} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatom és 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választjuk ki;

R^{12} jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, karbamoil-, N,N-bisz(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karbonil-, hidroximetil-, aminosmetil- vagy trifluorometil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R^{13} jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluorometil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

Y jelentését -S-, -S(O)-, -S(O)₂ vagy -O- közül választjuk ki;

R^4 jelentése hidroxicsoporth;

R^5 jelentése a hidrogénatom, hidroxietil- vagy (terc-butildimetil-szilil-oxi)-etil-csoport ($-C_2H_4-O-TBDMS$), halogén-

atom, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 2-klór-etil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül kiválasztott szubsztituens, azzal a fenntartással, hogy R^5 jelentése csak izobutilcsoporttól különböző lehet; vagy ha R^6 jelentése hidroxicsoport, akkor R^4 és R^5 együtt öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely a pirimidin-gyűrűvel együtt a 7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin, 5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin, furo[2,3-d] pirimidin, 5,6-dihidro-furo[2,3-d] pirimidin, tieno[2,3-d] pirimidin, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d] pirimidin, 1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin, 1H-purin, pirimido[4,5-d] pirimidin, pteridin, pirido[2,3-d] pirimidin vagy kinazolin közül kiválasztott gyűrűrendszert képez, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, illetve $-CO_2(R^{31})$, $-CON(R^{31})(R^{32})$, $-CO(R^{31})$, $-(CH_2)_n-N(R^{31})[CO(R^{33})]$ vagy $-(CH_2)_n-N(R^{31})[SO_2(R^{33})]$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal ($=O$) szubsztituált lehet; és R^6 jelentését a hidrogénatom, hidroxicsoport, halogénatom, ciano- vagy trifluor-metil-csoport, illetve a $-CO_2(R^{61})$, $-C(O)R^{61}$ vagy a $-C(O)N(R^{61})(R^{62})$ általános képletű csoportok

közül választjuk ki, ahol

R^{61} és R^{62} jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy az adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül kiválasztott szubsztituens; vagy

R^{61} és R^{62} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidinil-, piperidinil-, 4-morfolinil-, 4-tiomorfolinil-, 4-piperazinil- vagy 4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek –

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, hidrátjai, N-oxidjai és szolvátjai.

A pirimidin-tio-alkil- és -alkil-éterek előnyös megvalósítását jelenti, ha

R^4 jelentése hidroxicssoport; és

R^6 jelentése a hidrogén- vagy halogénatom, ciano- vagy trifluor-metil-csoport, illetve a $-\text{CO}_2(\text{R}^{61})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{61}$ vagy a $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{61})(\text{R}^{62})$ általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens, előnyösen trifluor-metil-csoport.

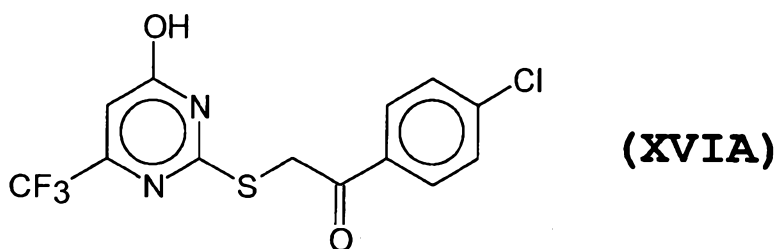
A (XVI) általános képletű vegyületek előnyös megvalósítását jelentik azok a vegyületek, amelyekben

s értéke 0 vagy 1; és

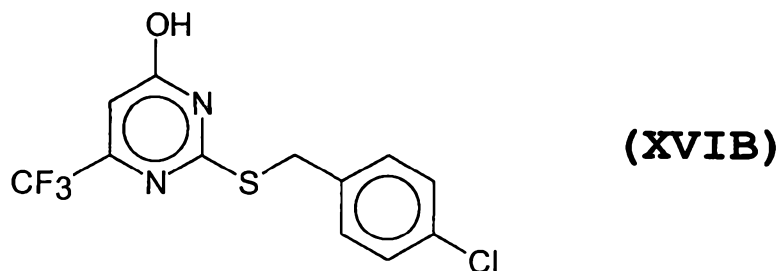
Y jelentése -S- vagy -O-; és előnyösebben

Y jelentése -S-.

Előnyösek azok a

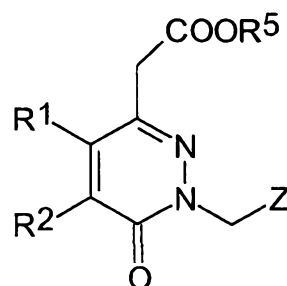
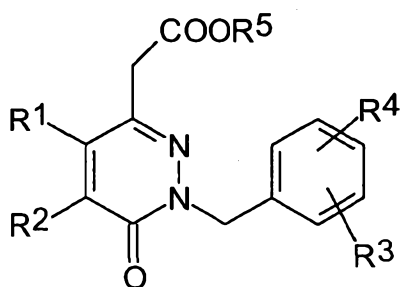


és



általános képletű pirimidin-származékok, amelyeket a WO 96/35678 számú szabadalmi iratban leírtak szerint lehet előállítani.

A találmány szerinti eljárás előnyös megvalósítását jelentik a piridazinon-származék aP2 inhibitorok. A 2,647,676 számú francia szabadalmi irat olyan aP2 inhibitor aktivitású vegyületeket ismertet, amelyek a



általános képletűek, amely képletekben

R¹ és R² jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoport, ahol az alkilcsoport szubsztituenseket, például halogénatomot, trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy nitrocsoportot tartalmazhat; vagy

R^1 és R^2 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, metilén-dioxi-csoportot képezhetnek; vagy

R^1 és R^2 együtt 3-7 szénatomos nem-aromás gyűrűt vagy egy heterociklust képezhetnek, amely utóbbi piridin, pirazin, pirimidin, piridazin, indol vagy pirazol vagy egy oxigéntartalmú heterociklus, így pirán vagy furán, vagy egy kéntartalmú heterociklus, például tiopirán vagy tiofén lehet, és a heterociklusok adott esetben halogénatommal vagy alkil-csoporttal szubsztituáltak;

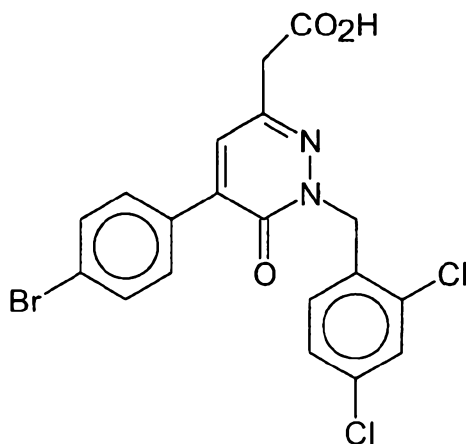
R^3 és R^4 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy nitrocsoport; vagy

R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, metilén-dioxi-csoportot képezhetnek;

R^5 jelentése hidrogénatom; és

Z jelentése heterociklus, amely piridin, tiazol, benzotiazol, benzimidazol vagy kinolin lehet, és amely Z csoport adott esetben halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált lehet.

Előnyös a



képletű piridazinon-származék, amelyet a 2,647,676 számú francia

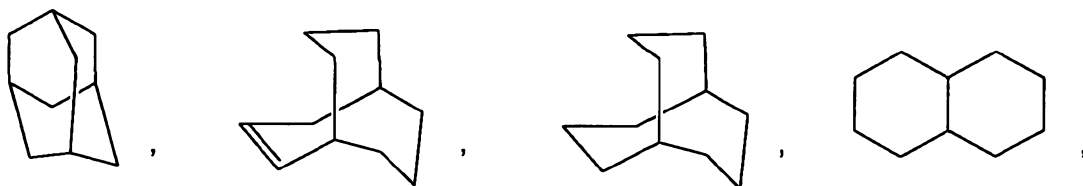
szabadalmi iratban leírtak szerint lehet előállítani.

A találmány szerinti alkalmazás tekintetében előnyös aP2 inhibitorok egy oxazol-gyűrűt tartalmaznak.

Amíg másként meg nem határozzuk, a leírásban alkalmazott „rövid szénláncú alkil”, „alkil” vagy „alk” kifejezések egyedül vagy más csoport részeként egyaránt egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéneket, amelyek 1-40 szénatomosak, előnyösen 1-20 szénatomosak, előnyösebben 1-12 szénatomosak, mint például a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, izobutil-, pentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, 4,4-dimetil-pentil-, oktil-, 2,2,4-trimetil-pentil-, nonil-, decil-, undecil- vagy dodecil-csoport, valamint ezek lánc-izomerei és hasonlókat jelentenek, és olyan csoportokat, amelyek 1-4 szubsztituenst, például halogénatomot, így fluor-, bróm-, klór- vagy jódatomot vagy trifluor-metil-, alkoxi-, aril-, aril-oxi-, aril(aril)- vagy diaril-, aril-alkil-, aril-alkil-oxi-, alkenil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkil-oxi-, amino-, hidroxil-, acil-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkoxi-, aril-oxi-alkil-, aril-oxi-aril-, alkil-amido-, alkanoil-amino-, aril-karbamoil-, nitro-, ciano-, tiol-, halogénezett alkil-, háromszorosan halogénezett alkil és/vagy alkil-tio-csoportot hordoznak.

Amíg másként meg nem határozzuk, a „cikloalkil” kifejezés az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként telített vagy részben telítetlen (1 vagy 2 kettős kötést tartalmazó), 1-3 gyűrűt tartalmazó gyűrűs szénhidrogén-csoportot jelent, ideértve a monocikloalkil-, bicikloalkil- és triciklo-

alkil-csoportokat, amelyek 3-20, gyűrűt alkotó szénatomot, előnyösen 4-12, gyűrűt alkotó szénatomot tartalmaznak, és amelyek 1 vagy 2 aromás gyűrűvel kondenzáltak lehetnek, amint azt az aril meghatározásra leírjuk, és ide tartoznak a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklo-oktilcsoport, valamint az alábbi képletű csoportok:



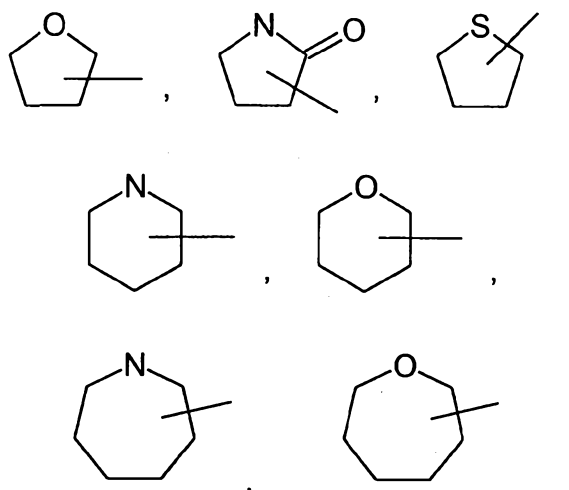
és bármely csoport adott esetben 1-4 szubsztituenst, így halogénatomot, alkil-, alkoxi-, hidroxil-, aril-, aril-oxi-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkil-amino-, alkanoil-amino-, oxo-, acil-, aril-karbamoil-, amino-, nitro-, ciano-, tiol- és/vagy alkil-tio-csoportot hordozhat.

Amíg másként meg nem határozzuk, az „aril” vagy „Ar” kifejezés az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoport részeként monociklusos vagy biciklusos, a gyűrűben 6-10 szénatomot tartalmazó (például fenil- vagy naftil-) aromás csoportot jelent, és ez adott esetben 1-3, az arilcsoporttal kondenzált gyűrűt (például aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy ciklo-heteroalkil-gyűrűket) is tartalmazhat, továbbá adott esetben a rendelkezésre álló szénatomokon 1, 2, 3 vagy 4 csoporttal, hidrogén- vagy halogénatommal, halogénezett alkil-, alkil-, halogénezett alkil-, alkoxi-, halogénezett alkoxi-, alkenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkinil-, cikloalkil-alkil-, ciklo-heteroalkil-, ciklo-heteroalkil-alkil-, aril-, heteroaril-, aril-alkil-, aril-oxi-, aril-oxi-alkil-, aril-alkoxi-, aril-tio-, aril-azo-,

heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-heteroaril-, heteroaril-oxi-, hidroxil-, nitro-, ciano-, amino-, vagy szubsztituált aminocsoporttal (ahol az aminocsoport 1 vagy 2 szubsztituenst, például alkil-, aril- vagy bármely más, a meghatározásokban említett arilcsoportot hordozhat), tiol-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, aril-tio-alkil-, alkoxi-aril-tio-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, N-alkil-karbamoil-, N-aril-karbamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-oxi-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, aril-szulfinil-, aril-szulfinil-alkil-, aril-szulfamido- vagy N-aril-szulfonil-karbamoil-csoporttal szubsztituált lehet.

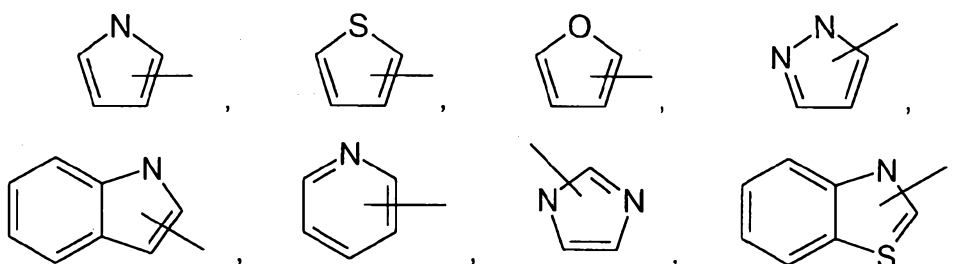
Amíg másként meg nem határozzuk az „aralkil”, „aril-alkil” vagy „aril-rövid szénláncú alkil” meghatározások az itt alkalmazott értelemben egyedül vagy más csoportok részeként a fentebb meghatározottak szerinti olyan alkilcsoportot jelentenek, amely egy aril szubsztituenst hordoz, ilyen például a benzil- vagy fenetil- vagy a naftil-propil-csoport, vagy egy fentebb meghatározott arilcsoport.

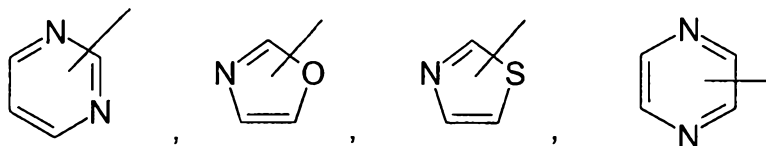
Amíg másként meg nem határozzuk az itt alkalmazott „ciklo-heteroalkil” kifejezés egyedül vagy más csoportok részeként 5-, 6- vagy 7-tagú telített vagy részben telítetlen, egy vagy két nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot mint heteroatomot tartalmazó gyűrűt jelent, amely egy szénatomon, illetve, ha ez lehetséges, egy heteroatomon keresztül, adott esetben egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű távtartóval (ahol p értéke 1, 2 vagy 3) kapcsolódik. Ilyenek csoportok például a következők:



és az ehhez hasonlóak. A fenti csoportok 1-től 3-ig terjedő számú szubsztituenst, például bármelyik fentebb meghatározott alkil- vagy aril-szubsztituenst hordozhatnak. Továbbá bármelyik fenti gyűrű 1 vagy 2 cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy ciklo-heteroaril-gyűrűvel kondenzált lehet.

Amíg másként meg nem határozzuk, az itt alkalmazott „heteroaril” kifejezés (amelyet heteroarilnak is neveznek) egyedül vagy más csoportok részeként 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot, nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot tartalmazó 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt jelent, és ezek a gyűrűk egy aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy ciklo-heteroaril-gyűrűvel kondenzálódhatnak (ilyen például a benzo-tiofenil- vagy az indolil-gyűrű), ezenkívül egy szénatomon, illetve, ha ez lehetséges, egy heteroatomon keresztül, adott esetben egy $-(CH_2)_p-$ általános képletű távtartóval (amint azt fentebb meghatároztuk) kapcsolódnak. Ilyenek csoportok például a következők:





A heteroaril-csoportok, a fenti csoportokat is ideértve, adott esetben 1-től 4-ig terjedő számú szubsztituenst, így a fentebb az aril meghatározásnál felsorolt szubsztituenseket is hozzáadhatnak. Továbbá bármelyik fenti gyűrű egy cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy ciklo-heteroaril-gyűrűvel kondenzálódhat.

Az itt alkalmazott „prodrog észterek” kifejezés mind a foszorsavaknak, mind pedig a karbonsavaknak valamennyi, a szakterületen ismert prodrog észterét magában foglalja, a karbonsavak metil-, etil- vagy benzil-észterét és hasonlókat. Az egyéb példák közé tartoznak a következő csoportok: (1-alkanoil-oxi)alkil-, mint például az



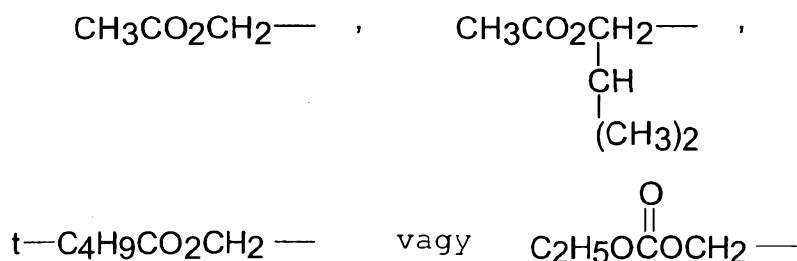
általános képletű csoportok, amely képletben

R^a , R^b és R^c jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy alkilaril-csoport;

azzal a fenntartással, hogy

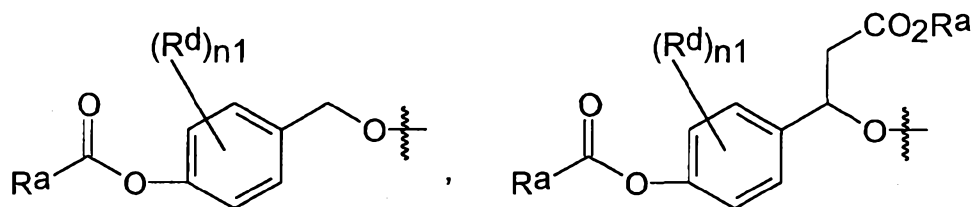
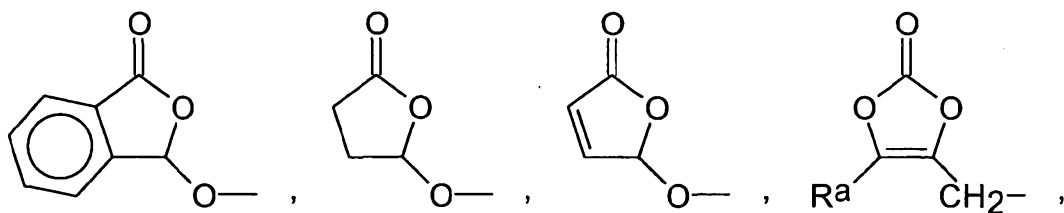
$\text{R}^a\text{O}-$ jelentése csak hidroxicsoporthtól eltérő lehet.

Az ilyen prodrog-észterek közé tartoznak a



képletű észtercsoportok.

A megfelelő prodrog-észterek egyéb példái a



képletű, illetve általános képletű csoportok, amelyekben

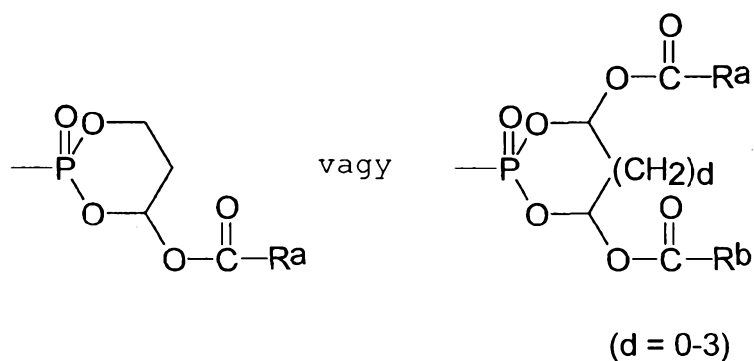
R^a jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport (így metil- vagy terc-butyl-csoport), aril-alkil-csoport (így benzilcsoport) vagy arilcsoport (például fenilcsoport) lehet;

R^d jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom vagy alkoxics csoport;

R^e jelentése alkil-, aril-, aril-alkil- vagy alkoxics csoport; és

n_1 értéke 0, 1 vagy 2; vagy

R^e jelentheti a



általános képletű csoportokat is, amely képletekben

d értéke 0-tól 3-ig terjed.

A sav formájú aP2 inhibitorok gyógyszerészetileg elfogadható sókat képezhetnek, így alkálifém-sókat, például lítium-, nátrium- vagy kálium-sókat, alkáliföldfém-sókat, például kalcium-

vagy magnézium-sókat, valamint cink vagy alumínium-sókat, és egyéb kationokkal is sókat alkothatnak, ilyenek például az ammónium-, kolin-, dietanol-amin-, etilén-diamin-, terc-butil-amin-, terc-oktil-amin- vagy dehidroabietil-amin-sók.

Az aP2 inhibitort adott esetben egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyaggal kombinációban is alkalmazni lehet, amely kombinációt orálisan a találmány szerinti adagolási formában, külön adagolási formában vagy injekcióban lehet beadni.

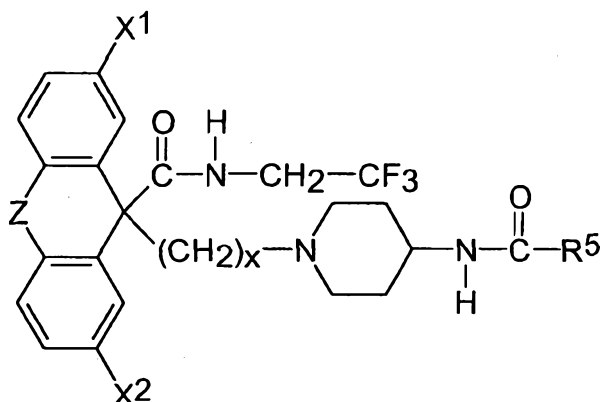
Úgy gondoljuk, hogy ha egy aP2 inhibitort egy másik ateroszklerózis-ellenes ágenssel kombinációban alkalmazunk nagyobb ateroszklerózis-ellenes eredmény érünk el, mint amely lehetséges lenne, ha ezeket a gyógyszereket egyedül adnánk, és a kapott eredmény annál is nagyobb, mint ha az ezen gyógyszerek által külön-külön produkált ateroszklerózis-ellenes hatásokat összegeznénk.

A találmány szerinti eljárásokban alkalmazható egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyagok közé tartoznak azok az MTP inhibitorok, amelyeket az U.S.P. 5,595,872, 5,739,135, 5,712,279, 5,760,246, 5,827,875, 5,885,983 és az U.S. Application Serial No. 09/175,180 számú szabadalmi iratok ismertetnek. Előnyös MTP inhibitorok a valamennyi fenti szabadalmi iratban leírt előnyös hatóanyagok.

A fenti szabadalmi iratok mindegyikére mint referenciára hivatkozunk.

Legelőnyösebben alkalmazhatók a találmány szerint azok az MPT inhibitorok, amelyeket az 5,739,135, 5,712,279 és 5,760,246 számú szabadalmi iratokban sorolnak fel.

Így a találmány szerinti alkalmazásra előnyösek az U.S.P. 5,739,135 és 5,712,279 számú szabadalmi iratokban ismertetett



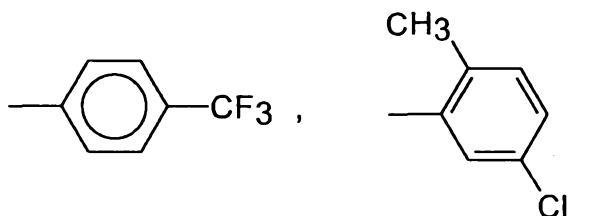
általános képletű vegyületek, amely képletben

Z jelentése kémiai kötés;

X¹ és X² jelentése egyaránt hidrogénatom;

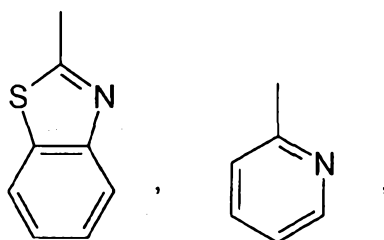
R⁵ jelentése arilcsoport, mint például az alábbi csoportokkal szubsztituált fenilcsoport:

(1) aril-, így fenil-, illetve a



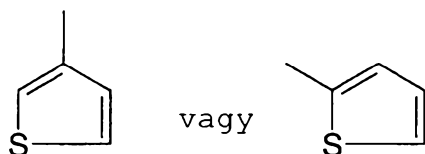
képletű szubsztituált fenilcsoportok;

(2) heteroarilcsoport, például az alábbi képletű heteroaril-csoportok:



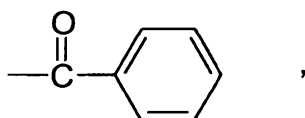
(3) halogénatom, például klóratom;

R⁵ jelentése heteroaril-csoport, például az alábbi képletűek

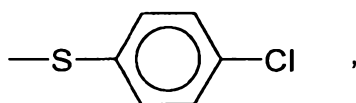


amelyek az alábbi csoportokkal szubsztituáltak:

(1) aroilcsoport, például az alábbi képletű csoport:

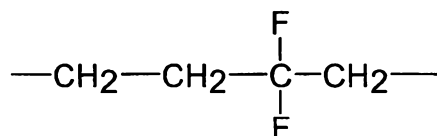


(2) aril-tio-csoport, például az alábbi képletű csoport:



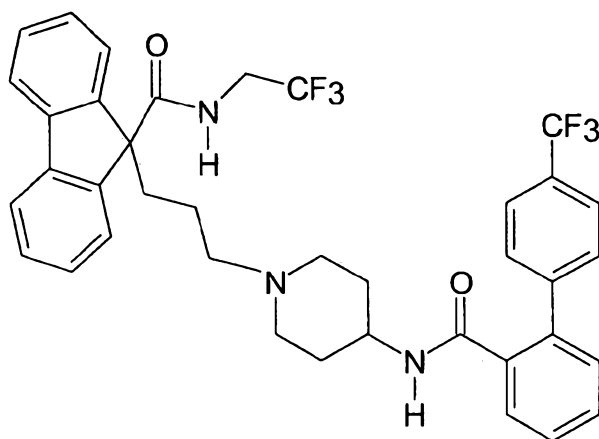
ahol az R^5 szubsztituens előnyösen a karbonilcsoporthoz kapcsolódó szénatommal szomszédos helyzetben van; és a

$-(\text{CH}_2)_x-$ általános képletű csoport jelentése tetrametiléncsoport vagy az alábbi



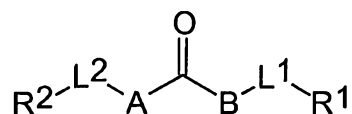
képletű csoport.

Legelőnyösebb vegyület a



képletű 9-(4-{4-[2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoil]-amino}-1-piperidinil)-N-(2,2,2-trifluor-etil)-9H-fluorén-9-karboxamid.

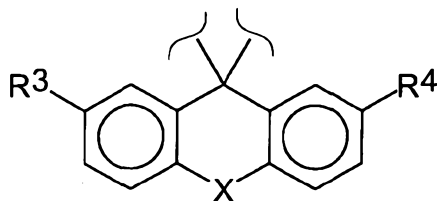
A találmány szerinti alkalmazásban előnyös vegyületek az U.S.P. 5,760,246 számú szabadalmi iratban leírt



általános képletű MTP inhibitor vegyületek, amely képletben

A jelentése -NH- képletű csoport;

B jelentése



általános képletű csoport, amelyben

X jelentése kémiai kötés, oxigén- vagy kénatom;

R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy fluor-atom;

R¹ jelentése előnyösen aril-, előnyösen fenilcsoport, heteroaril-, előnyösen imidazolil- vagy piridilcsoport (amely előnyösen valamelyik előnyös R¹ csoporttal: aril-karbamoil-, heteroaril-karbamoil-, cikloalkil-karbamoil-, alkoxi-karbamoil-, alkil-szulfamoil-, aril-szulfamoil-, heteroaril-szulfamoil-csoporttal szubsztituált), továbbá -PO(Oalkil)₂, heteroaril-tio-, 2-benzotiazolil-tio-, 2-imidazolil-tio-, alkil- vagy alkenilcsoport, cikloalkil-, például ciklohexilcsoport vagy 1,3-dioxán-2-il-csoport

R² jelentése előnyösen alkil-, polifluor-alkil- (például 1,1,1-trifluor-etil-csoport), alkenil-, aril- vagy heteroaril-csoport (amely előnyösen a fent megnevezett előnyös R¹ csoportok egyikével szubsztituált) vagy a -PO(Oalkil)₂ képletű csoport; és ha

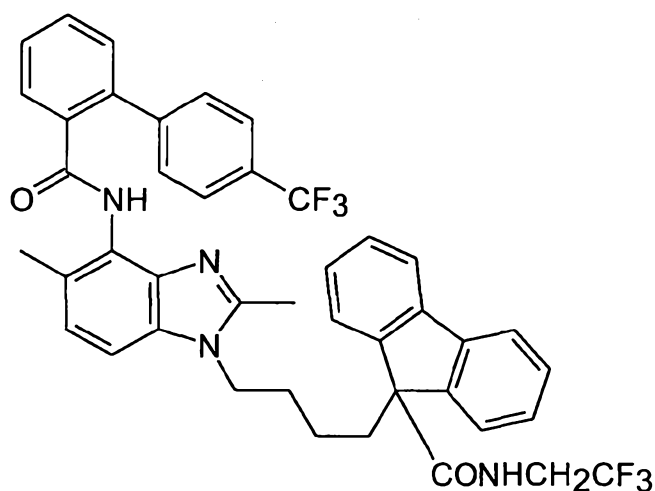
R^2 jelentése alkil-, 1,1,1-trifluor-etil- vagy alkenilcsoport, előnyös, ha

R^1 jelentése alkil- vagy alkenilcsoporttól különböző;

L^1 jelentése előnyösen 1-5 szénatomos lineáris lánc; és

L^2 jelentése kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkenilcsoport.

Legelőnyösebb a



képletű vegyület.

A másik ateroszklerózis-ellenes vegyület lehet egy HMG CoA reduktáz inhibitor, és ide tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a mevasztatin és a vele rokon vegyületek, amelyeket az U.S.P. 3,983,140 számú szabadalmi irat ismertet, a lovasztatin (mevinolin) és a vele rokon vegyületek, amelyeket az U.S.P. 4,231,938 számú szabadalmi irat ismertet, a pravasztatin és a vele rokon vegyületek, amelyeket az U.S.P. 4,346,227 számú szabadalmi irat ismertet, a szimvasztatin és a vele rokon vegyületek, amelyeket az U.S.P. 4,448,784 és a 4,450,171 számú szabadalmi iratok ismertetnek, és előnyösek a pravasztatin, lovasztatin és a szimvasztatin. Egyéb, a találmány szerint alkalmazható HMG CoA reduktáz inhibitorok, de ezekre nem korlátozódva, a

fluvasztatin, amelyet az U.S.P. 5,354,772 számú szabadalmi irat ismertet, a cerivasztatin, amelyet az U.S.P. 5,006,530 és az 5,177,080 számú szabadalmi iratok ismertetnek, az atorvasztatin, amelyet az U.S.P. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 és az 5,686,104 számú szabadalmi iratok ismertetnek, a mevalolakton-származékok pirazol-analógjai, amelyeket az U.S.P. 4,613,610 számú szabadalmi irat ismertet, a mevalolakton-származékok indén-analógjai, amelyeket a WO 86/03488 számú szabadalmi irat ismertet, 6-[2-(szubsztituált-1-pirrolil)-alkil]-2-piranonok és ezek származékai, amelyeket az U.S.P. 4,647,576 számú szabadalmi irat ismertet, a Searle cég SC-45355 (egy 3-szubsztituált pentándionsav-származék)-diklór-acetát, a mevalolakton imidazol analógjai, amelyeket a WO 86/07054 számú szabadalmi irat ismertet, 3-karboxi-2-hidroxi-propánfoszfonsav-származékok, amelyeket a 2,596,393 számú francia szabadalmi irat ismertet, 2,3-diszubsztituált pirrol-, furán- és tiofén-származékok, amelyeket az E.P.A. 0221025 számú szabadalmi irat ismertet, a mevalolakton naftil-analógjai, amelyeket az U.S.P. 4,686,237 számú szabadalmi irat ismertet, oktahidronaftalinok, amelyeket az U.S.P. 4,499,289 számú szabadalmi irat ismertet, a mevinolin (lovasztatin) keto-analógjai, amelyeket az E.P.A. 0,142,146 számú szabadalmi irat ismertet, valamint egyéb ismert HMG CoA reduktáz inhibitorok.

Továbbá, a találmány szerinti alkalmazásra megfelelő HMG CoA reduktáz inhibitor hatású foszfonsav-vegyületeket ismertet a GB 2205837 számú szabadalmi irat.

A találmány szerinti alkalmazásra megfelelő szkvalén

szintetáz inhibitorokat, de ezekre nem korlátozódva, így α -foszfono(foszfinil-metil)-foszfonátokat ismertet az U.S.P. 5,712,396 számú szabadalmi irat és a Biller et al., J. Med. Chem., 31(10), 1869-1871 (1988) közlemény, ideértve izoprenoid-(foszfinil-metil)-foszfonátokat és egyéb szkvalén szintetáz inhibitorokat amint ezeket az U.S.P. 4,871,721 és 4,924,024 számú szabadalmi iratok ismertetik.

Továbbá a találmány szerinti alkalmazásra megfelelő szkvalén szintetáz inhibitorok közé tartoznak a terpenoid-pirofoszfátok, amelyeket a következő közlemény ismertet: P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 20, 243-249 (1977), a farnezil-difoszfát analóg A és a preszkvalén-pirofoszfát(PSQ-PP)-analógok, amint azt Corey és Volante, J. Am. Chem. Soc., 98, 1291-1293 (1976) közleményben írnak le, foszfinil-foszfonátok, amelyeket R.W. McClard et al., J. Am. Chem. Soc., 109, 5544 (1987) közlemény ismertet, illetve a ciklopropánok, amelyek ismertetését T.L. Capson, PhD dissertation, Dept. Med.Chem., U. of Utah, Abstract, 16., 17., 40-43. 48-51. oldalak és az összefoglalás tartalmazza.

Előnyösek a pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin és a cerivasztatin.

Valamennyi fenti amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratra mint referenciára hivatkozunk.

Egyéb, a találmány szerint alkalmazható koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek közé tartoznak, de ezekre nem korlátozódva, a hiperlipoproteinaemia-ellenes hatóanyagok, így a fibrin-sav-származékok, például a fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, klinofibrát és hasonló, a probucol és

a vele rokon vegyületek, amint ezt az U.S.P. 3,674,836 számú szabadalmi irat ismerteti, előnyösek a probucol és a gemfibrozil, epesavkötő anyagok, így a kolesztiramin, kolesztipol és a DEAE-Sephadex (Secholex[®], Polidexide[®]), valamint a klofibrát, lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (egy N-szubsztituált etanol-amin-származék), imanixil (HOE-402), tetrahidroliposztatin (THL), isztigmasztanil-foszforil-kolin (SPC, Roche), aminociklodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulén-származék), melinamid (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 és CL-283,546 (diszubsztituált karbamid-származékok), nikotinsav, acipimox, acifran, neomycin, p-amino-szalicilsav, aszpirin, poli(diallil-metil-amin)-származékok, amelyeket az U.S.P. 4,759,923 számú szabadalmi irat ismertet, kvaterner amin poli(diallil-dimetil-ammónium-klorid) és „jononok”, amint azt az U.S.P. 4,027,009 számú szabadalmi irat ismerteti, és egyéb szérum koleszterinszintet csökkentő ágensek.

A fenti amerikai egyesült államokbeli szabadalmi iratokra mint referenciára hivatkozunk.

Az egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyag lehet egy PPAR α/γ kettős agonista is, amint ezt Murakami et al., Diabetes, 47, 1841-1847 (1998) közleménye ismerteti.

Az egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyag lehet egy ACAT inhibitor, mint amelyeket az alábbi közlemények ismertetnek: Nicolosi et al., Atherosclerosis, 137(1), 77-85 (1998); Giancarlo Ghiselli, Cardiovasc. Drug. Rev., 16(1), 16-30 (1998); C. Smith et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 6(1), 47-50 (1996); „ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and

anti-atherosclerotic activities in experimental animals" Krause et al., szerkesztők: R. Robert Ruffolo, A. Manfred Hollinger, *Inflammation: Mediators Pathways*, 173-98 (1995), Kiadó: CRC, Boca Raton, Fla; Sliskovic et al., *Curr. Med. Chem.*, 1(3), 204-25 (1994); Stout et al., *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6), 359-62 (1995).

Az egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyag lehet egy lipoxigenáz inhibitor, ideértve egy 15-lipoxigenáz(15-LO) inhibítort, ilyenek például azok a benzimidazol-származékok, amelyeket a WO 97/12615 számú szabadalmi iratban ismertetnek, 15-LO inhibitorok, amelyeket a WO 97/12613 számú szabadalmi iratban írnak le, a WO 96/38144 számú szabadalmi iratban ismertetett izotiazolonok, és az alábbi közleményekben leírt 15-LO inhibitorok: Sendobry et al., *Brit. J. Pharmacology*, 120, 1199-1206 (1997) és Cornicelli et al., *Current Pharmaceutical Design*, 5, 11-20 (1999).

A találmány szerint az aP2 inhibítort az egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyaghoz viszonyítva (ha jelen van) mintegy 500:1 tömegaránytól mintegy 1:500 tömegarányig, előnyösen mintegy 100:1 tömegaránytól mintegy 1:100 tömegarányig terjedő mennyiségben alkalmazzuk.

A beadásra szánt dózist a páciens korát, testtömegét és kondícióját, valamint a beadás módját, az adagolási formát, a kezelési előírásokat és a kívánt eredményeket figyelembe véve gondosan be kell állítani.

Az egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyagok dózisára és beadási formájára vonatkozó információkat a fentebb tárgyalt különböző szabadalmi iratok tartalmazzák,

Az alkalmazandó egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyagok, amennyiben ezek alkalmazhatók, dózisára és beadási formájára vonatkozó információkat a Physicians' Desk Reference című szakkönyv legutóbbi kiadása tartalmazza.

Orális beadás esetében megfelelő eredményt lehet elérni, ha az MTP inhibitort mintegy 0,01 mg/testtömeg kg-tól mintegy 100 mg/testtömeg kg-ig, előnyösen mintegy 0,1 mg/testtömeg kg-tól mintegy 75 mg/testtömeg kg-ig terjedő mennyiségben adjuk be naponta egy-négy alkalommal.

Az előnyös adagolási formák, például a tabletták vagy a kapszulák az MTP inhibitort mintegy 1 mg-tól mintegy 500 mg-ig, előnyösen mintegy 2 mg-tól mintegy 400 mg-ig, és előnyösebben mintegy 5 mg-tól mintegy 250 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák, és ezeket naponta egy-négy alkalommal adjuk be.

Parenterális beadás esetében az MTP inhibitort mintegy 0,005 mg/testtömeg kg-tól mintegy 10 mg/testtömeg kg-ig, előnyösen mintegy 0,005 mg/testtömeg kg-tól mintegy 8 mg/testtömeg kg-ig terjedő mennyiségben adjuk be naponta egy-négy alkalommal.

Orális beadás esetében megfelelő eredményt lehet elérni, ha egy HMG CoA reduktáz inhibitort, például pravasztatint, lovasztatint, szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint vagy cerivasztatint a Physicians' Desk Reference című szakkönyvben megadott dózisban, tehát mintegy 1 mg-tól mintegy 2000 mg-ig, és előnyösen mintegy 4 mg-tól mintegy 200 mg-ig terjedő mennyiségben adjuk be.

A szkvalén szintetáz inhibitort mintegy 10 mg-tól mintegy 2000 mg-ig, és előnyösen mintegy 25 mg-tól mintegy 200 mg-ig

terjedő dózisban lehet beadni.

Az előnyös adagolási formák, például a tabletták vagy a kapszulák a HMG CoA inhibitorokat mintegy 0,1 mg-tól mintegy 100 mg-ig, előnyösen mintegy 5 mg-tól mintegy 80 mg-ig, és előnyösebben mintegy 10 mg-tól mintegy 40 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák.

Az előnyös adagolási formák, például a tabletták vagy a kapszulák a szkvalén szintetáz inhibitorokat mintegy 10 mg-tól mintegy 500 mg-ig, előnyösen mintegy 25 mg-tól mintegy 200 mg-ig terjedő mennyiségben tartalmazzák.

Az aP2 inhibitort és az egyéb ateroszklerózis-ellenes hatóanyagot ugyanabban az orális adagolási formában vagy külön adagolási formában, amelyeket egyszerre (ugyanabban az időpontban) lehet beadni.

A fentebb leírt készítményeket a fentebb leírt adagolási formákban egy adagban vagy osztott adagokban naponta 1-4 alkalommal lehet beadni.

Különböző méretű, például mintegy 2 mg-tól 2000 mg-ig terjedő össztömegű tablettákat lehet előállítani, amelyek egy vagy mindkét hatóanyagot a fentebb leírt tömeghatáron belüli mennyiségben tartalmazzák, míg a tabletták teljes tömegének további részét az elfogadott gyógyszerészeti gyakorlat szerinti fiziológiailag elfogadható vivő- vagy egyéb anyagok teszik ki. Ezeket a tablettákat természetesen kisebb adagokra lehet osztani. Hasonló módon lehet előállítani a zselatin kapszulákat is.

Folyékony gyógyszerkészítményeket a hatóanyagoknak a gyógyászati alkalmazásra elfogadható folyékony vivőanyagban való fel-

oldásával vagy szuszpendálásával lehet előállítani, amelyből a kívánt dózis egytől négyig terjedő teáskanálnyi mennyiségben adható be.

Ezeket az adagolási formákat előírás szerint napi egy-négy dózisban lehet beadni.

Egy másik módosítás szerint, az adagolás ütemének finomabb szabályozása céljából, a hatóanyagokat külön-külön, egyedi adagolási formában, ugyanabban az időpontban vagy gondosan koordinált időpontokban lehet beadni. Mivel a vérszintet a beadás szabályozott ütemével hozzuk létre és tartjuk fenn ugyanazt az eredmény érhetjük el, ha a két hatóanyag egyszerre van jelen. Az illető anyagokat a fentebb leírtakhoz hasonlóan egyedileg lehet különálló adagolási formákként készítménnyé formázni.

A fentebb leírt gyógyszerkészítményeket hosszú időtartamon keresztül alkalmazzuk, tehát addig, amíg fennáll az ateroszklerózis állapot. Szabályozott hatóanyag leadású (retard) készítményeket is alkalmazhatunk, amelyeket például csak kéthetente, hetente vagy havonta egyszer kell beadni.

A találmány szerinti eljárásban olyan gyógyszerkészítményt alkalmazunk, amely legalább egy α_2 inhibitort egy ateroszklerózis-ellenes hatóanyaggal vagy ilyen hatóanyag nélkül gyógyszerészetileg elfogadható vivő- vagy hígítószerrel együtt tartalmaz. A gyógyszerkészítményt a szokásos szilárd vagy folyékony vivő- vagy hígító anyagokat és a kívánt adásmódnak megfelelő gyógyszerészeti adalékokat alkalmazva lehet előállítani. Em-lősöknek, például embereknek, majmoknak, kutya-
knak és hasonló fajoknak szájon át, például tabletták, kapszulák, granulátumok

vagy porok formájában, vagy parenterálisan injektálható készítményként lehet beadni. Felnőtteknél a napi dózis mintegy 50 mg és mintegy 2000 mg közötti mennyiség, amelyet egy adagban vagy több dózissra elosztva naponta 1-4 alkalommal lehet beadni.

Orális beadásra készített kapszula jellemzően aP2 inhibitort (250 mg), laktózt (75 mg) és magnézium-sztearátot (15 mg) tartalmaz. A keveréket 0,25 mm (60 mesh) lyukbőrségű szitán engedjük át, majd az 1. számú zselatin kapszulába töltjük.

Injekciós készítményt jellemző módon úgy állítunk elő, hogy 250 mg aP2 inhibitort aszeptikusan ampullába töltünk, majd aszeptikus körülmények között végzett fagyasztva szárítás (liofilizálás) után az ampullát leforrasztjuk. Az injekciós oldat előállításához az ampulla tartalmát 2 ml fiziológiai nátrium-klorid-oldattal keverjük össze, ekkor injektálható készítményhez jutunk.

A fentebb leírt szerkezeti kritériumoknak megfelelő vegyületek hatékonyságát *in vitro* vizsgáló rendszerben határozzuk meg, amelyben az aP2 gátlásának erősségét az aP2-höz kötött fluoreszcens szubsztrátnak az inhibitor által való kiszorítása jellemzi. Az inhibitorok gátlási állandóját (K_i érték) a következő módszerrel lehet meghatározni.

Tisztított rekombináns humán aP2 protein előállítása

A rekombináns humán aP2 proteint a standard rekombináns DNS technológiával állítjuk elő. Tipikus esetben az aP2-t a teljes hosszúságú humán aP2 cDNS-t tartalmazó pET11a vektorral transzformált BL21(D53) jelű *E. coli* törzsben heterológ expresszióval termeljük [C.A. Baxa, R.S. Sha, M.K. Buelte, A.J. Smith, V.

Matarese, L.L. Chinander, K.L. Boundy és D.A. Bernlohr (1989)]. Humán zsírsejt lipid-kötő protein: a protein tisztítása és komplementer DNS-ének klónozása: Z. Xu, M.K. Buelte, L.J. Banaszak és D.A. Bernlohr, *Biochemistry*, 28, 8683-8690 (1991). A zsírsejt lipid-kötő protein expresszálása, tisztítása és kristályosítása: *J. Biol. Chem.*, 266, 14367-14370. Az *E. coli*ből kinyert aP2-t a Xu által leírt eljárással tisztítjuk, ekkor lényegében homogén, mintegy 14600 dalton molekulatömegű aP2 proteint kapunk, amely az endogén zsírsavaktól mentes. A tisztított aP2 protein egy mol proteinre számítva egészen egy mol mennyiségű szabad zsírsav megkötésére képes. A rekombináns aP2 protein kötési és szerkezeti tulajdonságai az előzőleg a zsírszövetből izolált aP2 proteinnel azonosnak mutatkoznak.

Az aP2 inhibitorok *in vitro* vizsgálata

Az aP2 inhibitorokat homogén fluoreszcencián alapuló kompetitív vizsgálattal értékeljük, amelyben vizsgálati szubsztrátként aP2 proteint és 1,8-anilino-naftalin-szulfonsavat (1,8-ANS) alkalmazunk. Ez a kompetitív vizsgálat a Kane és Bernlohr által előzőleg leírt általános vizsgáló eljárás adaptálása [C.D. Kane és D.A. Bernlohr, *Anal. Biochem.*, 233, 197-204 (1996)]. Ez egy egyszerű eljárás az intracelluláris lipid-kötő protein meghatározására, amely az 1-anilino-8-szulfonsav leszorításán alapszik [E. Kurian, W.R. Kirk és F.G. Prendergast, *Biochemistry*, 35, 3865-3874 (1996)]. Az eljárás azon alapul, hogy az aP2 protein zsírsav-kötőhelyéhez kapcsolódó 1,8-ANS fluoreszcens kvantumhozama megnő. A vizsgálatban az inhibitort, az 1,8-ANS-t és az aP2 proteint megfelelő koncentrációban alkalmazzuk abból a cél-

ból, hogy a vizsgált vegyületekre nézve az inhibitor kötődési állandóját (K_i) ki tudjuk számítani. A K_i érték kiszámítása a korábban Kurian által a disszociációs állandó kiszámítására leírt eljárson alapul. Az alacsonyabb (kisebb) K_i érték azt mutatja, hogy a vegyületek nagyobb affinitással kötődnek az aP2 proteinhez.

Az itt leírt inhibitorok vizsgálata során az aP2 10 mM kálium-foszfát-pufferoldatban (pH 7,0) feloldott 5 μ M mennyiségét sorozatban a vizsgálandó vegyület azonos mennyiségével összekeverjük, majd sorozatban növekvő koncentrációban (0-tól 5 μ M-ig) 1,8-ANS-t adunk hozzá. A vizsgálatot jellemzően 96 mélyedékes lemezen végzzük, és a reagenseket robotizált szerkezettel (Packard Multi-probe 104) adagoljuk. A fluoreszcencia értékeket mindegyik vizsgálatban Cytofluor-4000 több hullámhosszon mérő fluoreszcens lemezleolvasóval (Perceptive Biosystems) mérjük meg; gerjesztő hullámhossz 360 nm, és az emisszió hullámhossza 460 nm, vagy más megfelelő spektrofluorométert alkalmazunk. A vizsgálat előkészítésénél a vizsgálandó vegyületekből dimetil-szulfoxiddal 10 mM koncentrációjú oldatot készítünk. Valamennyis hígítást és vizsgálati adagolást 10 mM koncentrációjú kálium-foszfát-pufferoldattal (pH 7,0) végzünk.

Az inhibitor-aP2 komplex röntgenspektroszkópai vizsgálata a szakterületen járatosak által a korszerű biofizikai módszertan alkalmazásával és a kereskedelemben beszerezhető készülékekkel végezhető el. Ezeket a krisztallográfiai adatokat arra lehet felhasználni, hogy egyértelműen meghatározzuk, vajon a találmány szerint alkalmazott vegyület megfelel-e az aP2 gátlásához szükséges szerkezeti feltételeknek. Egy ilyen röntgenspektroszkópiás

krisztallográfiai meghatározást alább ismertetünk.

Az inhibitorral komplexet képezett aP2 kristályait jellemzően a függő csepp (hanging drop) eljárással növesztjük. Az aP2-t, 8,3 mg/ml koncentrációban, az inhibitor 0,1 M Trisz-HCl, pH 8,0, 1 tömeg/tf % dimetil-szulfoxidos 1-5 mM koncentrációjú oldatával elő-egyensúlyba hozzuk 4 órán keresztül. A kiegyensúlyozott protein-oldatot és a rezervoár-oldatot 1:1 arányban tartalmazó 2 μ l térfogatú cseppeket műanyag fedőlemezeken szuszpendáljuk, majd 1 ml térfogatú, 2,6-3,0 M ammónium-szulfátot tartalmazó 0,1 M Trisz-HCl, pH 8,0 oldat 1 ml-ével ismét kiegyensúlyozzuk. A kristályok jellemző módon 2-3 nap elteltével jelennek meg, és legnagyobb méretüket 2 héten belül érik el. Az adatokat jellemzően gyorsfagyasztott (Oxford Cryosystems) egykristályokon Rigaku forgó anód és egy Bruker többcsatornás területi (tér) detektor R-axis II képalkotó sík detektorával gyűjtjük össze. A diffrakciót következetesen 2,0 Ångströmnél jobb felbontásig, gyakran 1,5 Ångström felbontáson túl is vizsgáljuk. Az adatokat vagy DENZO/SCALEPACK (R-axis II data) vagy Xengen (Bruker data) szoftver segítségével dolgozzuk fel. A szerkezet finomításához XPLOR, a modell felépítéséhez pedig a CHAIN molekuláris modellezési csomagot alkalmazzuk. Egy finomítási lépés után az $F_o - F_c$ térképen jellemzően látszik az inhibitornak az aP2 kötési üregébe való könnyű beépülése. A közelítő illesztéseket és finomításokat addig folytatjuk, amíg az elektronsűrűségi térképen vagy az R-free-n javulás tovább már nem észlelhető.

A leíráshoz mellékelte ábra a humán aP2-höz kötött (XVIA) képletű vegyület számítógéppel generált röntgenspektroszkópiás

rész-szerkezetét ábrázolja. A világosszürke gömbök és pálcikák a XVIA képletű vegyületet mutatják. Az Arg106, Arg126 és a Tyr128 maradékokat sötétszürke gömbök és pálcikák jelzik. A sötét gömb a diszkrét kötési üreg térbeli szerkezetét mutatja, amelyet a Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76 és Arg78 maradékok képeznek. A (XVIA) képletű vegyület 4-klór-fenil-szubsztituense láthatóan a diszkrét üregbe van kötve, a hidroxicsoport pedig az Arg-Tyr-Arg maradékokhoz kötődik.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás ateroszklerózis kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlős fajnak egy aP2 inhibitor terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor az aP2 proteinhez kötődik, és ennek működését és/vagy ennek a szabad zsírsavakat megkötő képességét gátolja.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor egy hidrogénhidrkötés donátor vagy akceptor csoportot tartalmaz, és az aP2 proteinen belül közvetlenül vagy egy közbenső vízmolekulán keresztül ionos vagy hidrogén kötésen át a humán aP2 protein egy, két vagy három aminosav-maradékával, az Arg106, Arg126 és a Tyr128 aminosav-maradékokkal lép kölcsönhatásba.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrogénhidrkötés donátor vagy akceptor csoport természetét tekintve savas jellegű.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az illető aP2 inhibitor egy további szubsztituenst is tartalmaz, amely az aP2 proteinen belül egy diszkrét „üreghez” („üregbe”) kötődik és/vagy ezzel kölcsönhatásba lép, és ezt az „üreget” a humán aP2 proteinben megközelítően a Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76 és Arg78 aminosav-maradékok képezik.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogy az illető további szubsztituens természetét tekintve hidrofób jellegű.

7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az illető aP2 inhibitorban a hidrogénhídkötés donor/akceptor csoportja és a további szubsztituens csoport közötti térbeli távolság mintegy 7 Ångströmtől mintegy 15 Ångströmig terjedő nagyságú.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kezelt betegség II típusú diabétesz.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitort gyógyszerészetileg elfogadható sója vagy prodrog észtere formájában alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor egy oxazol gyűrűt vagy ezzel analóg gyűrűt, egy pirimidin-származékot vagy egy piridazinon-származékot tartalmaz.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor egy szubsztituált benzoil- vagy bifenilil-2-oxazolil-alkánsav-származék, egy oxazol-származék, egy 2-merkapto-4,5-difenil-oxazolil-S-származék, egy fenil-heterociklil-oxazol-származék, egy diaril-oxazol-származék, egy 4,5-difenil-oxazol-származék, egy oxazol-karbonsav-származék, egy fenil-oxazolil-oxazol-származék vagy egy 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-szubsztituált fenil-alkánsav-származék.

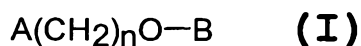
12. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor egy 2-(benzil-oxi)-pirimidin-származék, egy dihidro-(alkil-tio)-(naftil-metil)-oxi-pirimidin-származék, egy

tiouracil-származék vagy egy α -szubsztituált pirimidin-tio-alkil- vagy -alkil-éter-származék

13. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor egy piridazinon-ecetsav-származék.

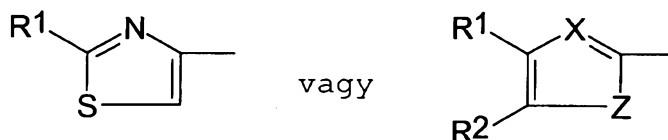
14. A 10. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aP2 inhibitor

(I) egy



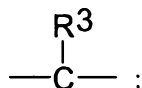
általános képletű benzoil-fenil- vagy bifenilil-alkánsav-származék – amely képletben

A jelentése egy



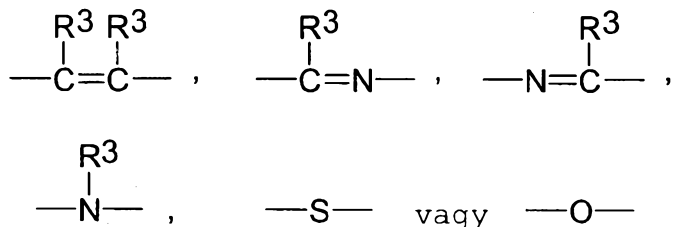
általános képletű csoport, amelyben

X jelentése -N- vagy



általános képletű csoport;

Z jelentése



általános képletű csoport;

R^1 jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy fenil-csoport;

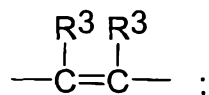
R^2 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

vagy

R^1 és R^2 együtt egy benzol gyűrűt képeznek; azzal a fenntartással, hogy ha

X jelentése -N-; akkor

Z jelentése az

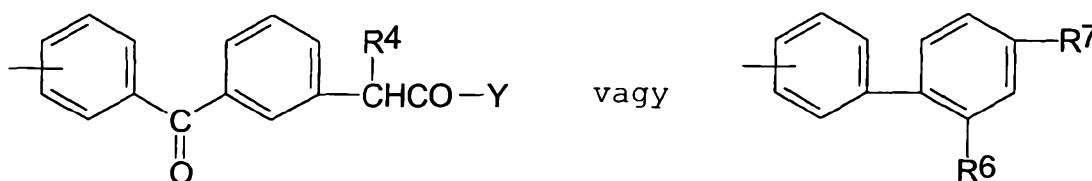


általános képletű csoporttól eltérő;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

n értéke 1 vagy 2;

B jelentése



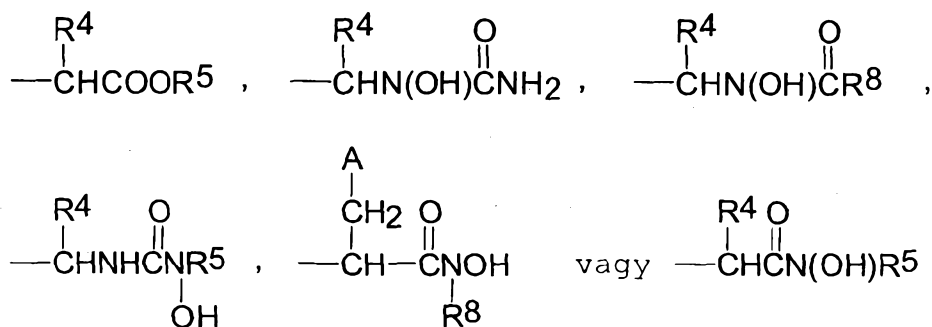
általános képletű csoport, amelyben

Y jelentése $-OR^5$ vagy $-N(OH)R^8$ általános képletű csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;

R^6 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy nitrocsoport;

R^7 jelentése

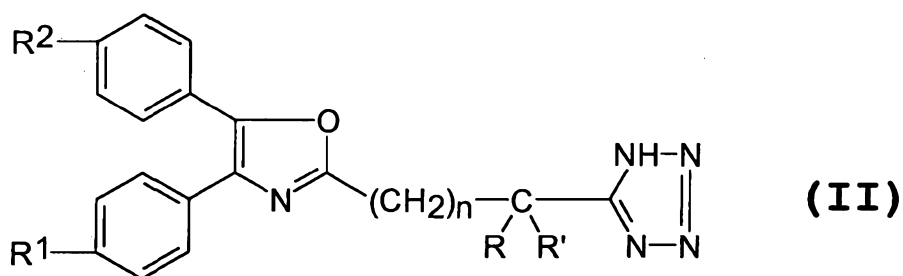


általános képletű csoport;

R^8 jelentése rövid szénláncú alkilcsoport;

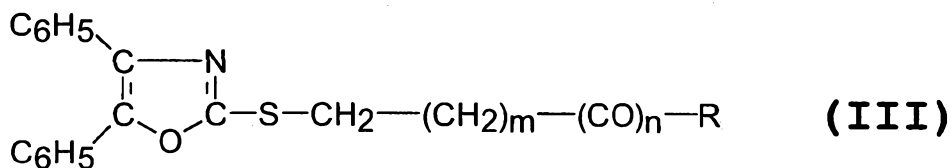
m értéke 0-tól 3-ig terjed –
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(II) a



általános képletű oxazol-származékok – amely képletben
R és R' azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogénatom
vagy 1-2 szénatomos alkilcsoport;
R¹ és R² azonosak vagy különbözőek, és jelentésük hidrogén- vagy
halogénatom vagy alkil-oxi-csoport, amelyben az alkil-rész
1-4 szénatomos, és adott esetben elágazó láncú; és
n értéke 3-tól 6-ig terjed –
valamint ezek sói;

(III) a



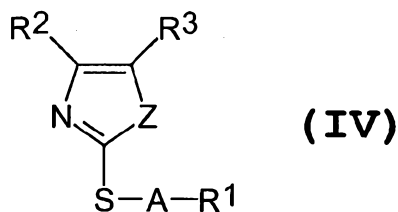
általános képletű 2-tio-4,5-difenil-oxazol-S-származékok – amely
képletben

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1; és

R jelentése hidrox-, alkoxi- vagy aminocsoport –
és ezek gyógyszerészetileg elfogadható addíciós sói;

(IV) a



általános képletű azol-származékok – amely képletben

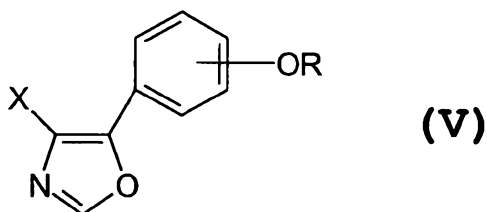
R¹ jelentése karboxi-, észteresített karboxi- vagy funkcionálisan másként módosított karboxicssoport;

R² és R³ jelentése egyaránt legfeljebb 10 szénatomos arilcsoport;

A jelentése C_nH_{2n} általános képletű csoport, amelyben n értéke 1-től 10-ig terjedő egész szám; és

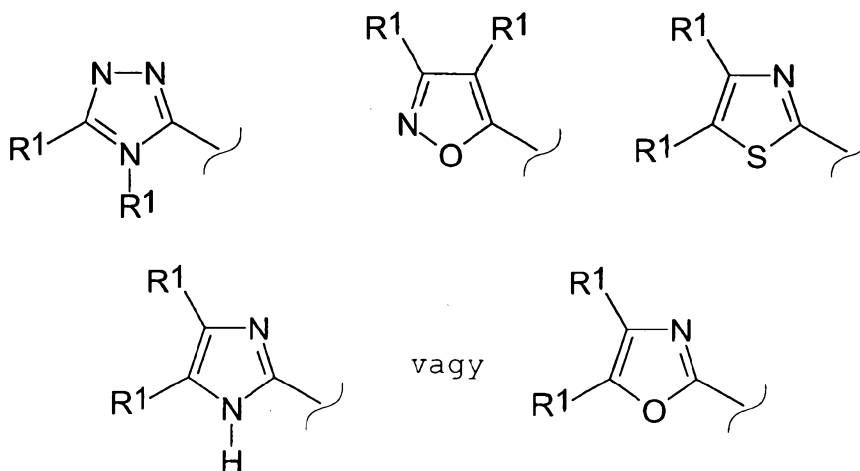
Z jelentése oxigén- vagy kénatom – és ezek fiziológiailag elfogadható sói;

(V) az



általános képletű fenil-heterociklil-oxazol-származékok – amely képletben

X jelentése

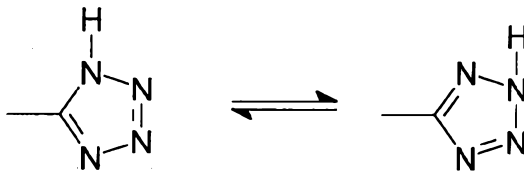


általános képletű csoport;

R jelentése $-\text{CH}_2\text{R}^2$ általános képletű csoport;

R^1 jelentése fenil- vagy Th-csoport;

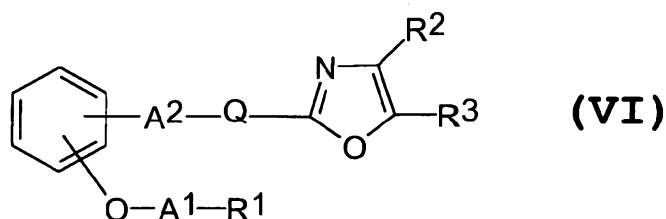
R^2 jelentése



vagy $-\text{CO}_2\text{R}^3$ általános képletű csoport; és

R^3 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport –
vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(VI) a



általános képletű diaril-oxazol-származékok – amely képletben

R^1 jelentése karboxi- vagy védett karboxicscsoport;

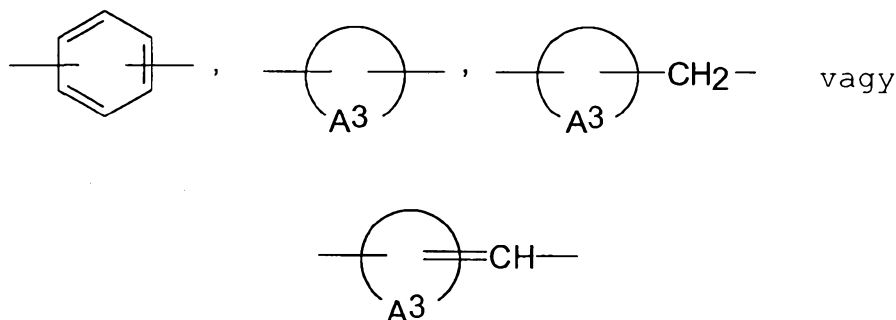
R^2 jelentése arilcsoport;

R^3 jelentése arilcsoport;

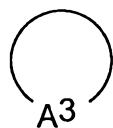
A^1 jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport;

A^2 jelentése kémiai kötés vagy rövid szénláncú alkilén-csoport; és

$-\text{Q}-$ jelentése

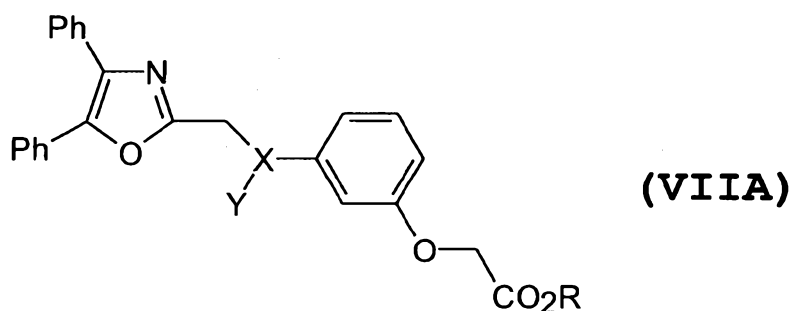


általános képletű csoport (amelyben az



általános képletű csoport ciklo(rövid szénláncú)alkán vagy ciklo(rövid szénláncú)alkén jelentésű) – és amelyek mindegyike megfelelő szubsztituens(eke)t hordozhat;

(VII) a



általános képletű 4,5-difenil-oxazol-származékok – amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése nitrogénatom vagy metincsoport;

Y jelentése hidrogénatom, illetve $-CO_2R^1$ vagy $-CO_2R^2$ általános képletű csoport, azzal a fenntartással, hogy ha

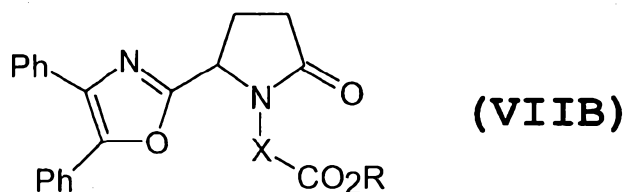
X jelentése metincsoport, akkor

Y jelentése csak hidrogénatomtól különböző lehet;

R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport; és

R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport;

továbbá a



általános képletű vegyületek – amely képletben

R jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

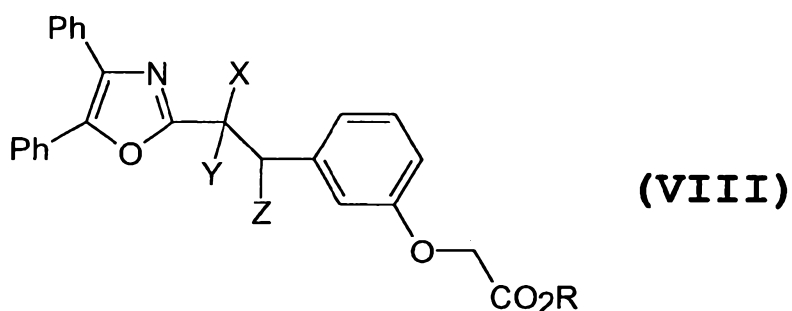
X jelentése $-(CH_2)_n-$ általános képletű csoport, illetve para vagy meta helyzetben $-OR^2$ általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R^2 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; és

n értéke 4-től 8-ig terjedő egész szám –

és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(VIII) a



általános képletű oxazol-karbonsav-származékok – amely képletben Y és Z jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, vagy együtt egy kémiai kötést képeznek;

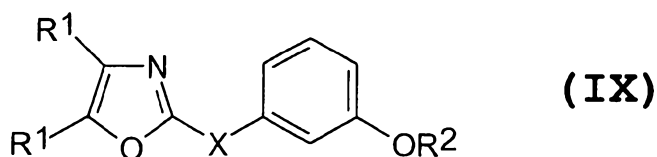
X jelentése cianocsoport, illetve $-CO_2R^1$ vagy $-CONR^2R^3$ általános képletű csoport;

R és R^1 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogén- vagy nátriumatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül vagy együtt hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport –

vagy ezek alkálifémekkel alkotott sói,

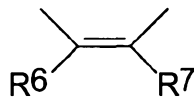
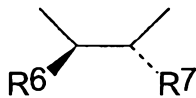
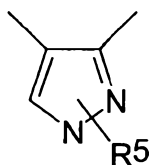
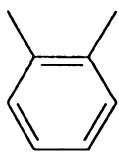
(IX) a



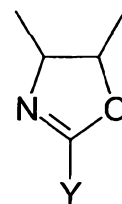
általános képletű fenil-oxazolil-oxazol-származékok – amely kép-

letben

X jelentése



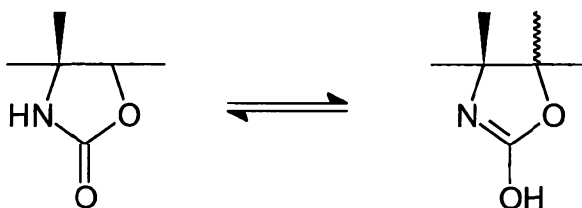
vagy



általános képletű csoport;

Y jelentése metil-, fenil- vagy hidroxicsoport; azzal a fenn-
tartással, hogy ha

Y jelentése hidroxicsoport, akkor a vegyületek az alábbi kép-
letű keto-enol tautomer formában léteznek;



R¹ jelentése fenil- vagy Th-csoport;

R² jelentése -CH₂R³ általános képletű csoport;

R³ jelentése -CO₂R⁴ általános képletű csoport;

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport;

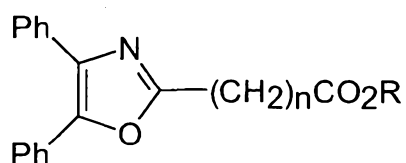
R⁵ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

R⁶ jelentése OHCHN- képletű csoport vagy aminocsoport; és

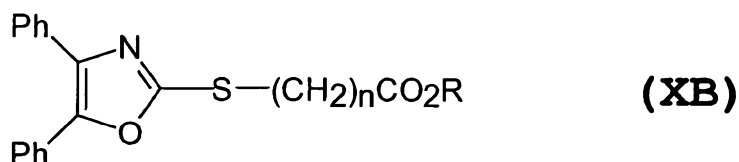
R⁷ jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport -

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(X) az alábbi általános képletű 2-(4,5-diaril)-2-oxazolil-
-szubsztituált fenoxi-alkánsavak és észterek



(XA)



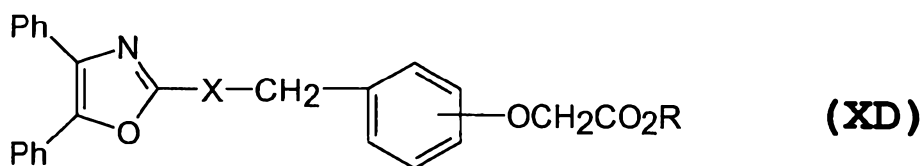
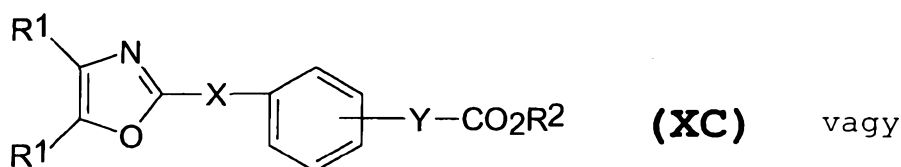
(- amely képletekben

n értéke 7-től 9-ig terjed;

R jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport;
vagy ha

R jelentése hidrogénatom -

ezek alkálifémekkel alkotott sói);



- amely képletekben

R¹ jelentése fenil- vagy tienilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom vagy rövid szénláncú alkilcsoport
vagy CO₂-vel együtt 1-tetrazolilcsoport;

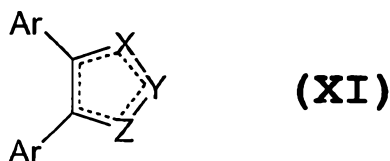
X jelentése két vegyértékű összekötő csoport, amelyet az etilén-, etenilén- vagy a metilén-oxi-csoport (-CH₂-O-) közül választunk ki;

Y jelentése a fenilcsoport 3. vagy 4. pozíciójához kapcsolódó két vegyértékű összekötő csoport, amelyet a metilén-oxi- (-CH₂-O-), etilén- vagy eteniléncsoport közül választunk ki;
vagy ha

R² jelentése hidrogénatom -

ezek alkálifémekkel alkotott sói.

(XI) a



általános képletű 4,5-diaril-heterociklusok – amely képletben mindegyik

Ar azonos vagy különböző lehet, és jelentésük adott esetben szubsztituált fenilcsoport vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

X jelentése nitrogénatom vagy $=CR^1$ - általános képletű csoport;

Y jelentése nitrogénatom, $=N(CH_2)_nA$ vagy $=C(CH_2)_nA$ általános képletű csoport;

Z jelentése nitrogén- vagy oxigénatom vagy $=N(CH_2)_nA$ általános képletű csoport; és a szaggatott vonal azt jelenti, hogy ha adott esetben egy kettős kötés van jelen, ezáltal egy teljesen telítetlen heterociklusos gyűrű képződik;

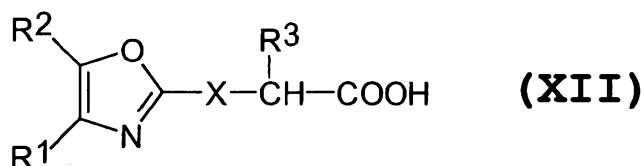
R^1 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, adott esetben szubsztituált fenil- vagy adott esetben szubsztituált heteroaril-csoport;

n értéke 4-től 12-ig terjed; és

A jelentése karboxicssoport vagy egy karboxicssoporttá hidrolizálható csoport, továbbá 5-tetrazolil-, $-SO_3H$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(OH)_2$ vagy $-P(O)(R)(OR)$ képletű, illetve általános képletű csoport, ahol

R jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport – vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói;

(XII) a



általános képletű vegyületek, amely képletben

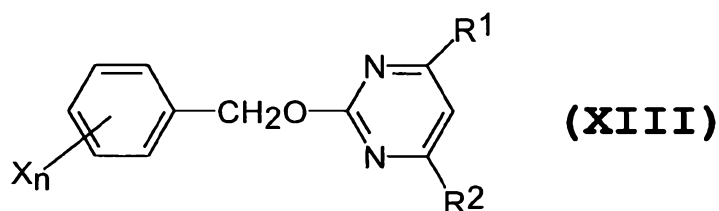
X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R¹ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport;

R² jelentése hidrogénatom, alkil- vagy fenilcsoport vagy fluor-, klór- vagy brómatommal vagy alkoxicssoporttal szubsztituált fenilcsoport; és

R³ jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

(XIII) a



általános képletű 2-(benzil-oxi)-pirimidin-származékok, amely képletben

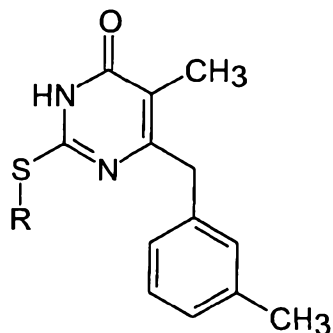
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül egyaránt hidrogén- vagy halogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 3-5 szénatomos alkenil-, 3-5 szénatomos alkinil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxi-, 3-5 szénatomos alkenil-oxi-, 3-5 szénatomos alkinil-oxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio- vagy fenilcsoport, azzal a fenntartással, hogy R¹ és R² közül legalább az egyik jelentése hidroxicssoport;

n értéke 0-tól 5-ig terjedő egész szám; és

mindegyik X jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehet-

nek, ha n értéke 1-nél nagyobb, akkor halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 7-9 szénatomos aralkil-oxi-, fenil-, hidroxi-metil-, karboxi-, 1-4 szénatomos alkoxi-karbonil- vagy nitrocsoport;

(XIV) a

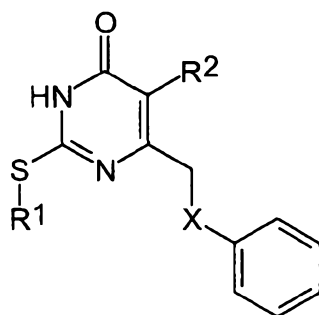


(XIVA)

(3a) R= szek-butil

(3b) R=ciklopentil

(3c) R=ciklohexil

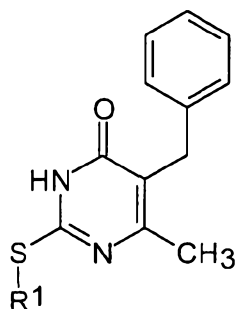


(XIVB)

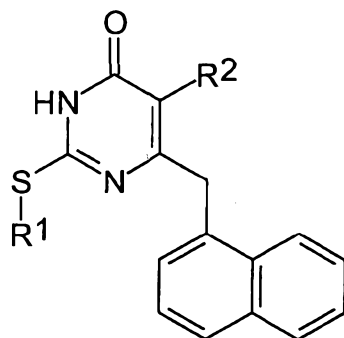
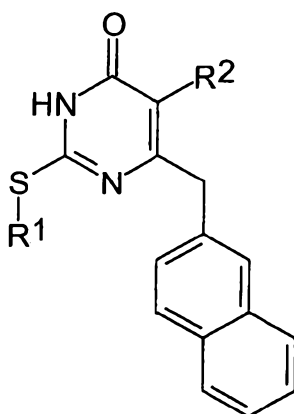
(5) X=CH₂

(6) X=O

(7) X=S



(XIVC)

**(XIVd)****(XIVe)**

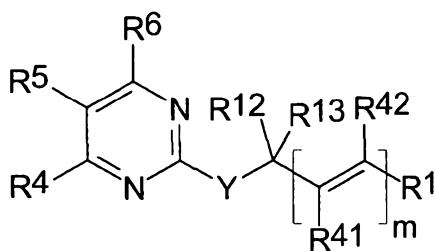
általános képletű dihidro-(alkil-tio)-(naftil-metil)-oxo-pirimidinek, amely képletben

R^1 jelentése szek-butil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport;

a fenti tautomereket is beleértve;

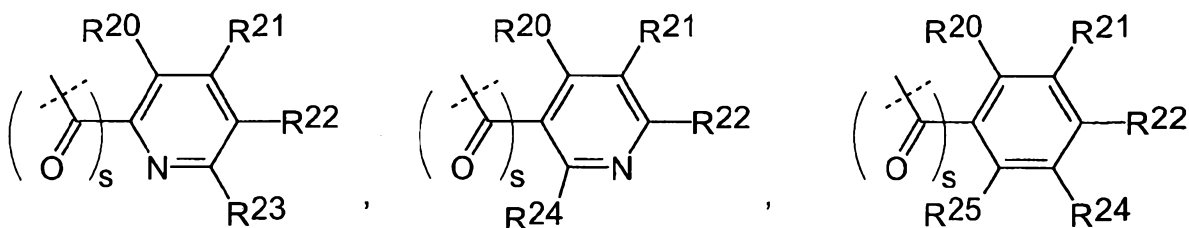
(XVI) a

**(XVI)**

általános képletű α -szubsztituált pirimidin-tio-alkil- és -alkil-éter vegyületek – amely képletben

m értéke 0 vagy 1;

R^1 jelentése a $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CONR}^{54}\text{R}^{55}$ vagy a



általános képletű csoportok közül kiválasztott szubsztituens, amely képletekben

s értéke 0 vagy 1; és

R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} és R^{25} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkenil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkil-tio-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, trifluor-metil- vagy nitrocsoport, halogénatom, hidroxi-, ciano-, fenil-, fenil-tio- vagy sztirilcsoport, illetve a $-\text{CO}_2(R^{31})$, $-\text{CON}(R^{31})(R^{32})$, $-\text{CO}(R^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^{31})(R^{32})$, $-\text{C}(\text{OH})(R^{31})(R^{33})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^{31})[\text{CO}(R^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^{31})[\text{SO}_2(R^{33})]$ általános képletű csoport közül választjuk ki; vagy

R^{20} és R^{21} vagy R^{21} és R^{22} vagy R^{22} és R^{23} együtt 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxi- vagy hidroxi-metil-csoporttal, illetve $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, továbbá $-\text{CO}_2(R^{31})$, $-\text{CON}(R^{31})(R^{32})$, $-\text{CO}(R^{31})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^{31})[\text{CO}(R^{33})]$ vagy $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(R^{31})[\text{SO}_2(R^{33})]$ általános képletű csoporttal, ciano-, 2,2,2-trifluor-etil-, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-izopropil- vagy fenilcsoporttal

szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-$ $-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal ($=O$) szubsztituált lehet;

n értéke 0-tól 3-ig terjed; és

R^{31} , R^{32} és R^{33} jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül választjuk ki; vagy

R^{31} és R^{32} azzal a nitrogénatommal, amelyhez kapcsolódnak, egy -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-morfolinil-, -4-piperazinil-, -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűk közül kiválasztott gyűrűt, vagy egy tagot képeznek, amely utóbbit az 1-ciklohexenil-, 2-pirimidinil-, 4-pirimidinil-, 5-pirimidinil-, 2-imidazolil-, 4-imidazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-benzoxazolil-, 2-benzimidazolil-, 2-oxazolil-, 4-oxazolil-, 2-tiazolil-, 3-izoxazolil-, 5-izoxazolil-, 5-metil-3-izoxazolil-, 5-fenil-3-izoxazolil-, 4-tiazolil-, 3-metil-2-pirazinil-, 5-metil-2-pirazinil-, 6-metil-2-pirazinil-, 5-klór-2-tienil-, 3-furil-, 2-benzo-furanil-, 2-benzo-tienil-, 2H-1-benzo-pirán-3-il-, 2,3-dihidro-5-benzo-piranil-, 1-metil-2-imidazolil-, 2-kinoxalinil-, 5-piperonil-, 4,7-diklór-2-benzoxazolil-, 4,6-dimetil-2-

-pirimidinil-, 4-metil-2-pirimidinil-, 2,4-dimetil-6-pirimidinil-, 2-metil-4-pirimidinil-, 4-metil-6-pirimidinil-, 6-klór-5-piperonil-, 5-klór-imidazol[1,2-a]piridin-2-il-, 1H-3-indenil-, 1H-2-metil-2-indenil-, 3,4-dihidro-1-naftil-, S-4-izopropenil-1-ciklohexenil- vagy 4-dihidro-2-naftil-csoport közül választunk ki;

R⁵³ jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált), vagy egy 0 vagy 1 oxigén-, nitrogén- vagy kénatomot tartalmazó öt- vagy hattagú telítetlen gyűrű, (amely telítetlen gyűrű adott esetben hidrogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott csoport;

R⁵⁴ és R⁵⁵ jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, allil- vagy fenilcsoport (amely adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy trifluor-metil-csoporttal szubsztituált) közül kiválasztott szubsztituens, vagy azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, -pirrolidinil-, -piperidinil-, -4-morfolinil-, -4-tio-morfolinil-, -4-piperazinil- vagy -4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek;

R⁴¹ és R⁴² jelentését, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek,

hidrogénatom és 1-4 szénatomos alkilcsoport közül választjuk ki;

R¹² jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, ciano-, karbamoil-, N,N-bisz(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil-, karboxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karbonil-, hidroximetil-, aminosmetil- vagy trifluorometil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

R¹³ jelentése a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluorometil-csoport közül kiválasztott szubsztituens;

Y jelentését -S-, -S(O)-, -S(O)₂ vagy -O- közül választjuk ki;

R⁴ jelentése hidroxicsoport;

R⁵ jelentése a hidrogénatom, hidroxietil- vagy (terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-etil-csoport (-C₂H₄-O-TBDMS), halogénatom, 3-6 szénatomos cikloalkil-, 1-3 szénatomos alkoxi-, 2-klóretil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport közül kiválasztott szubsztituens, azzal a fenntartással, hogy R⁵ jelentése csak izobutilcsoporttól különböző lehet; vagy ha

R⁶ jelentése hidroxicsoport, akkor

R⁴ és R⁵ együtt öt- vagy hattagú, telített vagy telítetlen gyűrűt képeznek, amely a pirimidin-gyűrűvel együtt a 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin, furo[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidin, tieno[2,3-d]pirimidin, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidin, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin, 1H-purin, pirimido[4,5-d]pirimidin, pteridin, pirido[2,3-d]pirimidin vagy kinazolin közül kiválasztott gyűrűrendszert képez, ahol a telítetlen gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6

szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkil- vagy trifluor-metil-csoporttal, halogénatommal, illetve $-CO_2(R^{31})$, $-CON(R^{31})(R^{32})$, $-CO(R^{31})$, $-(CH_2)_n-N(R^{31})[CO(R^{33})]$ vagy $-(CH_2)_n-N(R^{31})[SO_2(R^{33})]$ általános képletű csoporttal szubsztituált lehet, és a telített gyűrű adott esetben 1, 2 vagy 3 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoporttal, illetve $-(CH_2)_n-N(R^{31})(R^{32})$ általános képletű csoporttal vagy egy oxocsoporttal ($=O$) szubsztituált lehet; és

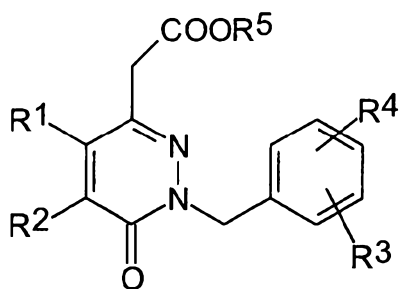
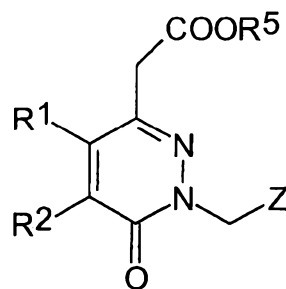
R^6 jelentését a hidrogénatom, hidroxilcsoport, halogénatom, ciano- vagy trifluor-metil-csoport, illetve a $-CO_2(R^{61})$, $-C(O)R^{61}$ vagy a $-C(O)N(R^{61})(R^{62})$ általános képletű csoportok közül választjuk ki, ahol

R^{61} és R^{62} jelentése, amelyek azonosak vagy különbözőek lehetnek, a hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy az adott esetben 1, 2 vagy 3 halogénatommal, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, hidroxil- vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport közül kiválasztott szubsztituens; vagy

R^{61} és R^{62} azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, pirrolidinil-, piperidinil-, 4-morfolinil-, 4-tiomorfolinil-, 4-piperazinil- vagy 4-[1-(1-6 szénatomos alkil)]piperazinil-gyűrűt képeznek -

vagy ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói, hidrátjai, N-oxidjai és szolvátjai;

(XVII) a

**(XVIIA)****(XVIIIB)**

általános képletű vegyületek, amely képletekben

R¹ és R² jelentése hidrogénatom, alkil-, aril- vagy aril-alkil-
-csoport, ahol az alkilcsoport szubsztituenseket, például
halogénatomot, trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy
nitrocsoportot hordozhat; vagy

R¹ és R² azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, meti-
lén-dioxi-csoportot képezhetnek; vagy

R¹ és R² együtt 3-7 szénatomos nem-aromás gyűrűt vagy egy
heterociklust képezhetnek, amely utóbbi piridin, pirazin,
pirimidin, piridazin, indol vagy pirazol vagy egy oxigéntar-
talmú heterociklus, így pirán vagy furán, vagy egy kéntar-
talmú heterociklus, például tiopirán vagy tiofén lehet, és a
heterociklusok adott esetben halogénatommal vagy alkil-
csoporttal szubsztituáltak;

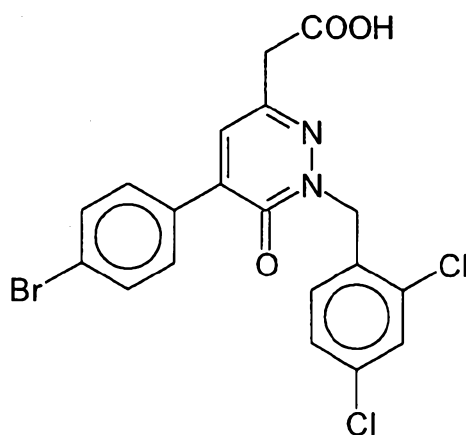
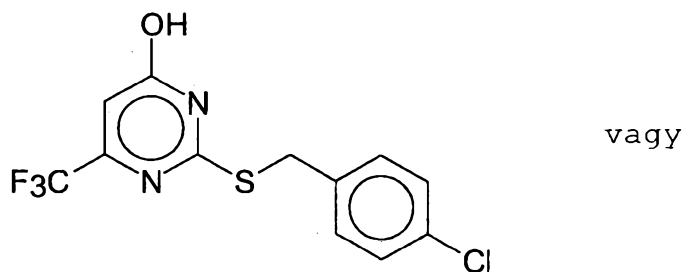
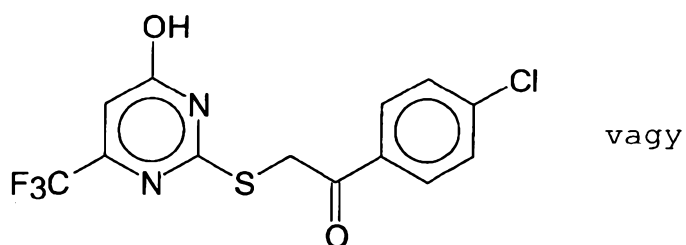
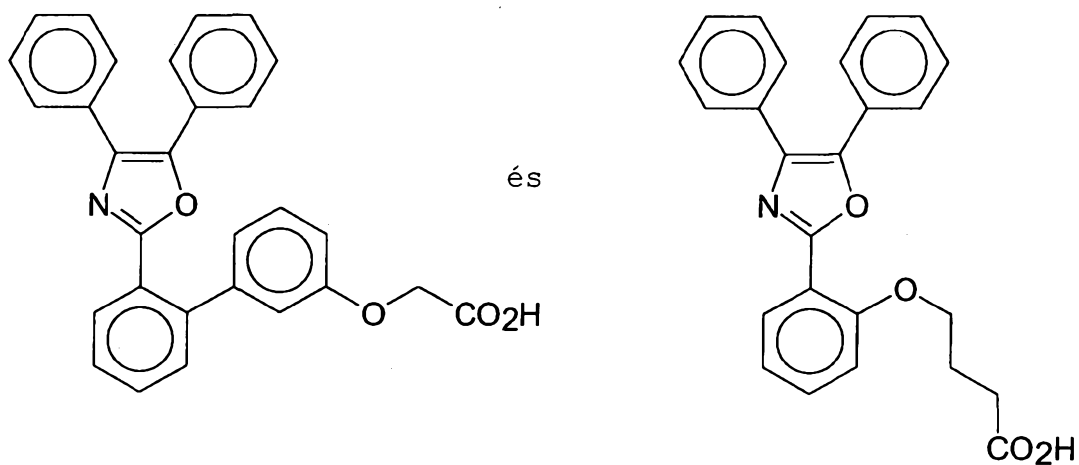
R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom,
trifluor-metil-, metoxi-, metil-tio- vagy nitrocsoport; vagy

R³ és R⁴ azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, meti-
lén-dioxi-csoportot képezhetnek;

R⁵ jelentése hidrogénatom; és

Z jelentése heterociklus, amely piridin, tiazol, benzotiazol, benz-
imidazol vagy kinolin lehet, és amely Z csoport adott esetben
halogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált lehet.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott aP2 inhibitorok az



képletű vegyületek.

16. Gyógyszer-kombináció, amely egy aP2 inhibitor és egy

másik ateroszklerózis-ellenes hatóanyagot tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti kombináció, amelyben a másik ateroszklerózis-ellenes hatóanyag egy MTP inhibitor, egy HMG CoA reduktáz inhibitor, egy szkvalén szintetáz inhibitor, egy fib-rinsav-származék, egyéb a koleszterinszintet csökkentő ágens, egy lipoxigenáz inhibitor, egy ACAT inhibitor vagy egy PPAR α/γ kettős agonista.

18. A 16. igénypont szerinti kombináció, amelyben az ateroszklerózis-ellenes hatóanyag pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin vagy fluvasztatin.

19. A 16. igénypont szerinti kombináció, amelyben az aP2 inhibitor az ateroszklerózis-ellenes hatóanyaghoz viszonyítva mintegy 0,01:1 és mintegy 100:1 tömegarány közötti mennyiségben van jelen.

20. Eljárás ateroszklerózis kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ilyen kezelést igénylő emlős fajnak egy 16. igénypont szerinti gyógyszer-kombináció terápiásan hatékony mennyiségét adjuk be.

25.11 = 26.11



2006.10.11.

A meghatalmazott:



