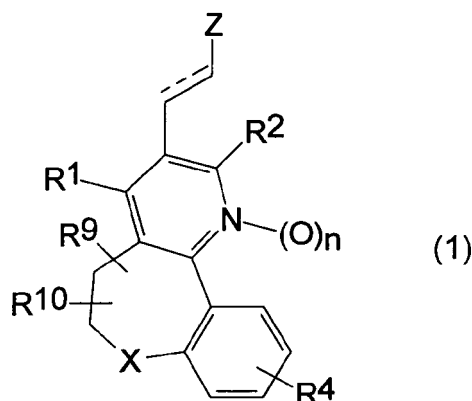


KIVONAT

HMG CoA reduktáz inhibitorok és alkalmazásuk és *ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

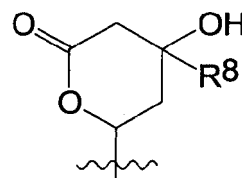
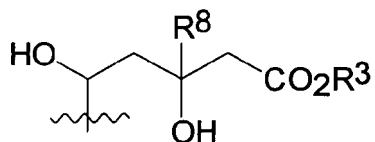
A találmány tárgyát az



általános képletű HMG CoA reduktáz inhibitorok — ahol

X -O-, -S- vagy -NR⁷-;

Z



általános képletű csoport;

n = 0 vagy 1;

R¹ és R² azonosak vagy különbözők, és egymástól függetlenül alkil-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkenil-, cikloalkenil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroaril-csoportok;

R³ hidrogénatom vagy alkil-csoport;

R⁴ hidrogén-, vagy halogénatom vagy trifluor-metil-, hidroxil-, alkil-, alkoxil-, alkanoil-amino-, aroil-amino vagy ciano-csoport;

R⁷ hidrogénatom vagy alkil-, aril-, alkanoil-, aroil-, aroil-amino- vagy ciano-csoport;

R^8 hidrogénatom vagy alkil-csoport;

R^9 és R^{10} azonos vagy különböző és hidrogénatom vagy alkil-csoport, vagy együtt karbociklusos gyűrűt képezhetnek; és

--- egyes vagy cisz-vagy transz kettős kötés —

és gyógyszerészetileg elfogadható sóik képzik, amelyek aktívak a koleszterin bioszintézis gátlásában, a vérszérum lipidek módosításában és hiperlipidémia, hiperkoleszterolémia, hipertrigliceridémia és ateroszklerózis kezelésében.

PK

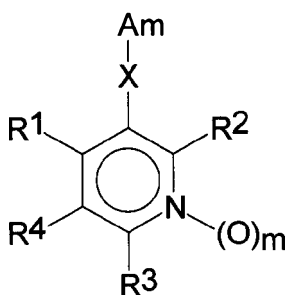


HMG CoA reduktáz inhibitorok és alkalmazásuk és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány hipokoleszterolémiás és hipolipidémiás szerekként alkalmas vegyületekkel és gyógyszerkészítményekkel foglalkozik. Pontosabban a bejelentés foglalkozik (1) a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A reduktáz (HMG Coa reduktáz) enzim bizonyos inhibitoraival, amelyek magukban foglalnak egy piridint tartalmazó magot, egy távtartó (linker) segítségével rögzítve egy HMG-kötő domén oldallánchoz; (2) gyógyszerkészítményekkel, amelyek ilyen vegyületeket tartalmaznak; és (3) eljárással vérszérum koleszterin szintek csökkentésére és vérszérum lipid szintek módosítására ilyen gyógyszerkészítmények alkalmazásával.

Az 5,686,433 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (Robb) a



általános képletű vegyületekkel foglalkozik — amelyekben

Am jelentése kötő domén oldallánc;

X jelentése távtartó (linker) csoport;

R¹ és R² jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül

a következő lehet:

- (i) hidrogénatom;
- (ii) alkil-csoport;
- (iii) aril-csoport;



- (iv) cikloalkil-csoport;
- (v) aralkil-csoport;
- (vi) aralkoxi-csoport;
- (vii) alkenil-csoport;
- (viii) cikloalkenil-csoport; vagy
- (ix) heterociklo-csoport (például tienil- vagy benzodioxolil-csoport);

R^3 jelentése

- (i) hidrogénatom;
- (ii) kis szénatomszámú alkil-csoport;
- (iii) aril-csoport;
- (iv) cikloalkil-csoport;
- (v) alkoxi-csoport;
- (vi) aralkil-csoport;
- (vii) aralkoxi-csoport;
- (viii) alkenil-csoport;
- (ix) cikloalkenil-csoport;
- (x) halogénnel szubsztituált alkil-csoport;
- (xi) adamantil-csoport; vagy
- (xii) heterociklo-csoport (például tienil- vagy benzodioxolil-csoport);

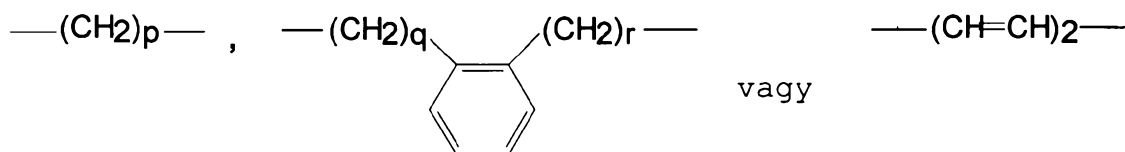
R^4 jelentése

- (i) hidrogénatom;
- (ii) kis szénatomszámú alkil-csoport;
- (iii) aril-csoport;
- (iv) cikloalkil-csoport;
- (v) alkoxi-csoport;

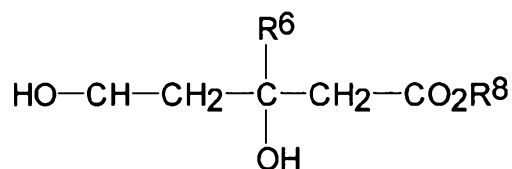


- (vi) aralkil-csoport;
- (vii) aralkoxi-csoport;
- (viii) alkenil-csoport;
- (ix) cikloalkenil-csoport;
- (x) adamantil-csoport;
- (xi) halogénatom;
- (xii) halogénnel szubsztituált alkil-csoport (például trifluor-metil-csoport);
- (xiii) heterociklo-csoport (például tienil- vagy benzodioxolil-csoport);

vagy R^3 és R^4 együtt



képletű, illetve általános képletű csoportokat képezhetnek;
de amikor Am jelentése



általános képletű vegyület vagy ennek δ laktonja, R^3 és R^4 egyikének jelentése $\text{---(CH=CH)}_2\text{---}$ -től eltérő;

R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport
vagy alkálifém vagy alkáliföldfém;

n értéke 0 vagy 1;

p értéke 3, 4 vagy 5;

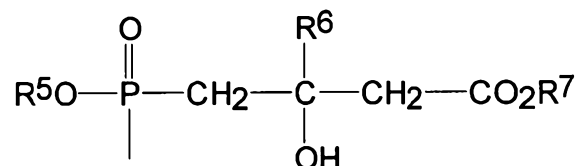
q értéke 0, 1, 2 vagy 3; és



r értéke 0, 1, 2 vagy 3.

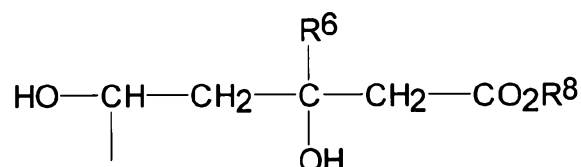
Az előnyös kiviteli formákban Am jelentése egy HMG-kötő domén oldallánc, amely egy dihidroxisav vagy foszfinsav funkcióval bír.

A foszfinsav (vagy foszfonsav, ha X jelentése $-\text{CH}_2\text{-O}-$ csoport) HMG-kötő domén oldallánc (A_1) az

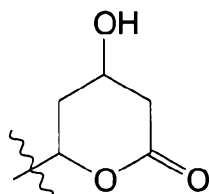


általános képlettel bír, amelyben R^5 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém ion; és R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport.

A dihidroxisav kötő domén oldallánc (A_2) az



általános képlettel bír, amelyben R^6 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport, R^8 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport, szabad sav formájában vagy fiziológiailag elfogadható és hidrolizálható észter vagy δ lakton formájában (vagyis amikor Am

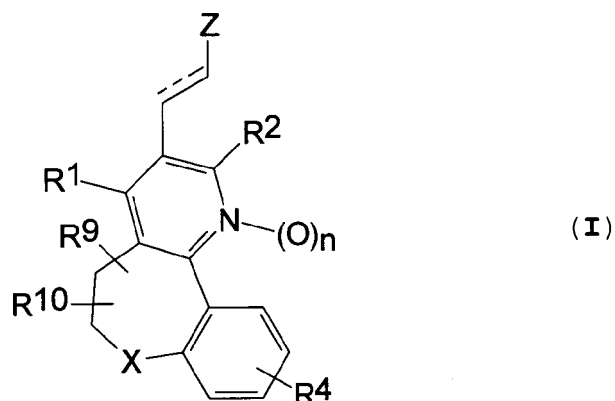


képletű csoport). Ezen kívül R^8 jelentése lehet alkálifém ion vagy alkáliföldfém ion.

Megfelelő távtartók (linkerek) (X) a $-(CH_2)_a-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ vagy $-CH_2O-$ csoportok, ahol O a foszforatomhoz vagy az aromás horgonyhoz kapcsolódik, amikor Am jelentése A_1 , és ahol O az aromás horgonyhoz kapcsolódik, amikor Am jelentése A_2 , és ahol "a" értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány szerint bizonyos piridin-tartalmú vegyületeket szolgáltatunk, amelyek a koleszterin bioszintézis hatékony inhibitorai azon képességük alapján, hogy gátolják a 3-metil-glutaril-koenzim A reduktáz (HMG CoA reduktáz) enzimet.

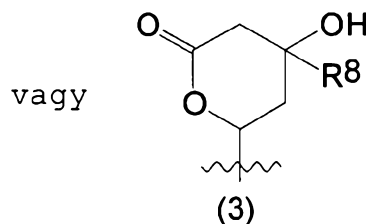
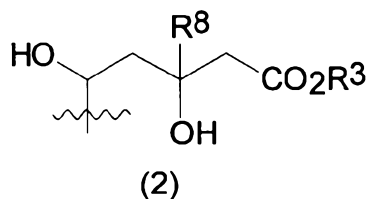
A kémiai vegyületek legszélesebb szempontjából értelmezve a találmány



általános képletű vegyületeket nyújt — amelyekben

X jelentése $-O-$ vagy $-S-$ csoport vagy $-NR^7-$ általános képletű csoport;

Z jelentése



általános képletű csoport;

n értéke 0 vagy 1;



R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül alkil-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkenil-, cikloalkenil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroaril-csoport lehet;

R^3 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy trifluor-metil-, hidroxil-, alkil-, alkoxi-, alkanoil-amino-, aroil-amino- vagy ciano-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, aril-, alkanoil-, aroil- vagy alkoxi-karbonil-csoport;

R^8 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy alkil-csoport, vagy ahol az R^9 és R^{10} legalább egyikének jelentése alkil-csoport, R^9 és R^{10} azzal a szénatommal vagy szénatomokkal együtt, amelyekhez rögzítve vannak, 3-7 tagú karbociklusos gyűrűt képezhetnek, amely magában foglalhat egy spirociklusos gyűrűt; és

- - - egy egyes- vagy kettős kötést képvisel (amely lehet cisz- vagy transz) —

és ezek gyógyszerészileg elfogadható sóit, amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom, észtereit, előgyógyszer észtereit, és összes sztereoizomerjeit.

A Z csoport előnyösen szabad sav, fiziológiailag elfogadható és hidrolizálható észtere vagy δ laktonja, vagy alkálifém sója, alkáliföldfém sója vagy aminosav sója formájában van.

Előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül alkil-, cikloalkil- vagy



aril-csoport;

R^4 jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-csoport;

X jelentése oxigénatom; és

n értéke 0.

Még előnyösebben azok a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése aril-csoport (elsősorban szubsztituált aril-csoport, ahogyan ezt a későbbiekben meghatározzuk);

R^2 jelentése alkil- vagy cikloalkil-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom;

R^9 és R^{10} jelentése hidrogénatom;

X jelentése oxigénatom;

n értéke 0; és

- - - jelentése kettős kötés.

Még inkább előnyös találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben

R^1 jelentése helyettesített aril-csoport, előnyösen 4-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metil-fenil- vagy 3,5-dimetil-fenil-csoport;

R^2 jelentése alkil- vagy cikloalkil-csoport, előnyösen izopropil-, terc-butyl-vagy ciklopropil-csoport;

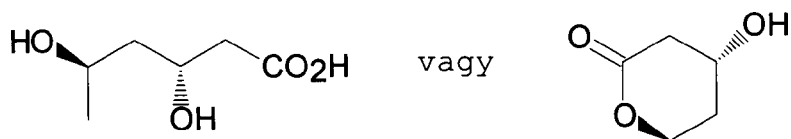
R^4 jelentése hidrogénatom;

X jelentése oxigénatom;

n értéke 0; és

- - - jelentése kettős kötés, előnyösen "transz" állásban; és

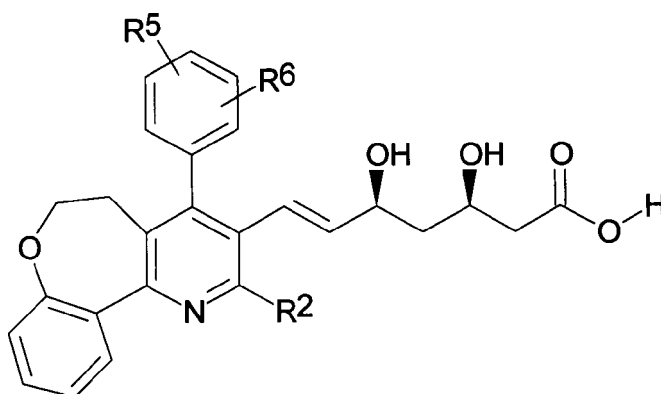
Z jelentése



általános képletű csoport —

vagy ezek alkálifém vagy alkáliföldfém sója vagy aminosav sója.

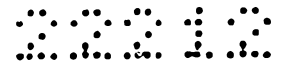
A legelőnyösebb találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek az



általános képlettel bírnak, vagy ezek alkálifém- vagy alkáliföldfém sói (például nátrium-, kálium vagy kalcium sói), vagy aminosav (például arginin) sói; a képletben

R^5 és R^6 jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül lehet hidrogén- vagy halogénatom és/vagy alkil-csoport (előnyösen 4-fluor-, 4-fluor-metil- vagy 3,5-dimetil-csoport); és R^2 jelentése alkil- vagy cikloalkil-csoport, előnyösen izopropil-, terc-butil vagy ciklopropil-csoport.

A találmány egy másik szempontja szerint olyan gyógyszerkészítményeket biztosít, amelyek alkalmasak hipolipidémiás vagy hipokoleszterolémiás szerekként, vagy hipotrigliceridémiás szerekként, vagy Alzheimer-kór elleni szerekként, vagy csontritkulás elleni szerekként, valamint más felhasználásokhoz is, ahogyan itt leírjuk, amely készítmények tartalmazzák egy (I) álta-



lános képletű vegyület hipolipidémiás-, vagy hipokoleszterolémieás-, vagy hipotrigliceridémieás- vagy Alzheimer-kór-ellenes vagy csontritkulás-ellenes vagy más gyógyászatiilag hatékony mennyiségét (a felhasználástól függően), egyesítve valamely gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóval.

A találmány egy másik tárgya szerint eljárást nyújt a koleszterin bioszintézis gátlására vagy a vérérszérüm koleszterin szintek csökkentésére és/vagy a vérérszérüm koleszterin szintek módosítására úgy, hogy csökkenjen az LDL koleszterin szint és/vagy növekedjék a HDL koleszterin szint, vagy diszlipidémia, kevert diszlipidémia, hiperlipidémia, hiperkoleszterolémia, hipo- α -lipoproteinémia, LDL Pattern B, LDL Pattern A, hiperlipoproteinémia, hipertrigliceridémia és az apolipoprotein B metabolizmus más rendellenességei kezelésére, vagy az Lp(a) szintek csökkentésére, vagy más, koleszterinnel kapcsolatos betegségek kezelésére vagy megelőzésére, vagy az ateroszklerózis kezelésére, megelőzésére vagy előrehaladásának megfordítására, vagy az Alzheimer-kór megelőzésére vagy kezelésére, vagy a csontritkulás és/vagy osteopénia megelőzésére vagy kezelésére, vagy a gyulladásai markerek, mint a C-reaktív fehérje, csökkentésére, vagy kismértékű vaszkuláris gyulladás megelőzésére vagy kezelésére, vagy szélütés megelőzésére vagy kezelésére, vagy demencia megelőzésére vagy kezelésére, vagy szívkoszorúér betegségek megelőzésére vagy kezelésére (ide értve a szívizom infarktus primer és szekunder megelőzését), vagy állandó vagy ingadozó angina megelőzésére vagy kezelésére, vagy szívkoszorúér események primer megelőzésére, vagy szívkoszorúér események másodla-



gos megelőzésére, vagy perifériás érbetegségek megelőzésére vagy kezelésére, vagy perifériás arteriális betegség megelőzésére vagy kezelésére, vagy akut vaszkuláris szindrómák megelőzésére vagy kezelésére, vagy a folyamatban levő szívizom re-vaszkularizációs menetek kockázatának megelőzésére vagy csökkentésére, vagy mikrovaszkuláris betegségek, mint nefropátia, neuropátia, retinopátia és nefrotikus szindróma, megelőzésére vagy kezelésére, vagy magas vérnyomás kezelésére valamely betegben ilyen kezelés szükségessége esetén, amely eljárás abból áll, hogy egy találmány szerinti készítményt bevezetünk a betegbe, ahogyan az előzőekben meghatároztuk.

Ezen kívül a találmány szerint eljárást nyújtunk diabetesz, elsősorban 2. típusú diabetesz és kapcsolt betegségek megelőzésére vagy kezelésére, amilyenek például az inzulin rezisztencia, hiperglikémia, hiperinzulinémia, a zsírsavak vagy glicerin megnövekedett vérszintjei, elhízottság, X szindróma, diabetesz komplikációk, diszmetabolikus szindróma, ezzel kapcsolatos betegségek és szexuális rendellenességek, amely eljárás abból áll, hogy egy (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag hatékony mennyiségét bevezetjük egy betegbe egy ilyen kezelés szükségessége esetén.

Ezen kívül a találmány szerinti eljárást nyújtunk rosszindulatú elváltozások (mint a mellcsatorna karcinómája in situ és a mell lebenyi karcinómája in situ), elő-rosszindulatú elváltozások [mint a mell fibroadenómája és a prosztatata intraepiteliális neopláziája (prostatic intraepithelial neoplasia, PIN), gyomor- és bélrendszeri rosszindulatú elváltozások, liposzarkóma és kü-

lőnböző más epitheliális tumorok (ide értve a mell-, prosztatata-, végbél-, petefészek-, gyomor- és tüdőtumorseket), rák által indukált erőtlenség (kimerültség), ingerelhető bél szindróma, Crohn-féle betegség, gyomorfekély, epekövek, HIV fertőzések, más fertőző betegségek, gyógyszerek által indukált lipodisztrófia, és burjánzásokos betegségek, mint pszoriázis megelőzésére és kezelésére, amely eljárás abból áll, hogy egy (I) általános képletű vegyület gyógyászati lagon hatékony mennyiségét bevezetjük emberi betegekbe ilyen kezelés szükségessége esetén.

Ezen kívül a találmány szerint eljárást nyújtunk koagulációs homeosztázis javítására, ide értve a PAI-1 aktivitás csökkentését, a fibrinogén csökkentését és/vagy a vérlemezke aggregálódás csökkentését, és/vagy az endotheliális funkció javítását, amely eljárás abból áll, hogy egy (I) általános képletű vegyület gyógyászati lagon hatékony mennyiségét bevezetjük egy betegbe ilyen kezelés szükségessége esetén.

Ezen kívül a találmány szerint eljárás nyújtunk koleszterinnel kapcsolatos betegségek, diabetesz és ezzel kapcsolatos betegségek, szív- és érrendszeri betegségek, agyeri betegségek, ahogyan az előzőekben meghatároztuk és a későbbiekben meghatározzuk, és más betegségek, amelyeket az előzőekben ismertettünk, kezelésére, amely kezelés abból áll, hogy egy (I) általános képletű vegyület és egy hipolipidémiás szer, és/vagy egy lipid módosító szer, és/vagy egy diabetesz elleni szer, és/vagy egy szív- és érrendszeri szer, agyerrendszeri szer és/vagy más típusú terápiás szer kombinációjának gyógyászati lagon hatékony mennyiségét bevezetjük egy betegbe ilyen kezelés szükségessége esetén.

A találmány előzőekben említett eljárásaihoz, ahol kombinációt vezetünk be, az (I) általános képletű vegyületet olyan tömegarányban alkalmazzuk a más terápiás szerhez (ennek működési módjától függően), amely a mintegy 0,01:1 és mintegy 500:1, előnyösen a mintegy 0,5:1 és 100:1 közti tartományban van.

A találmány szerint olyan vegyületeket nyújtunk, amelyek alkalmasak a HMG CoA reduktáz enzim gátlására, amely inhibitorok alkalmasak hipokoleszterolémiás szerekként, diszlipidémiás szerekként, hipolipidémiás szerekként, hipotrigliceridémiás szerekként, Alzheimer-kór elleni szerekként és csontritkulás ellenes szerekként, valamint más alkalmazásokhoz is, ahogyan itt leírjuk.

A "szívkoszorúér események" kifejezés, ahogyan itt használjuk, szívizom infarktusra, szívizom revaszkularizációs folyamatokra, anginára, szív- és érrendszeri halálra és akut szívkoszorúér szindrómára utal.

A "szív- és érrendszeri betegségek vagy események" kifejezés, ahogyan itt használjuk, a szívkoszorúér ateroszklerózisára, szívizom infarktusra, ide értve a primer szívizom infarktust és szekunder szívizom infarktust, ismétlődő szívizom infarktusra, angina pectorisra (ide értve a stabil és hullámzó anginát), szélhűdésre és hirtelen szívhalálra utal.

Az "agyeri betegségek vagy események" kifejezés, ahogyan itt használjuk, agyeri infarktusra vagy szélütésre utal (amelyet ér-elzáródás vagy agyvérzés okoz), vagy átmeneti iszkémiás rohamra [transient ischemia attack (TIA)], szívkihagyásra, az intrakraniális és/vagy extrakraniális artériák ateroszklerózisára és hasonlókra utal.

A "koleszterinnel kapcsolatos betegségek" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk, utal olyan betegségekre, amelyek érintettek az LDL koleszterin emelt szintjeiben, olyan betegségekre, amelyek érintettek az LDL receptorok szabályozásában, olyan betegségekre, amelyek érintettek a HDL koleszterin csökkentett szintjeiben, diszlipidémiában, hiperlipidémiában, emelt LDL Pattern B-ben, emelt LDL Pattern A-ban, hiperkoleszterolémiában, hipo- α -lipoproteinémiában (alacsony HDL koleszterin szindrómában), hiperlipoproteinémiában, emelt Lp(a) szintekben, hipertrigliceridémiában, az apolipoprotein B metabolizmus más rendellenességeiben, a primer hiperkoleszterolémia heterozigóta örökletes, feltételezett örökletes kombinált, és nem örökletes [non-familial (non-FH)] formáiban (ide értve a Frederickson IIa. és IIb. típusokat), koleszterin észter tárolási betegségben, koleszterin észter transzfer fehérje betegségben, és ezekkel kapcsolatos betegségekben.

Azok az állapotok, betegségek és bajok, amelyekre kollektíven "X szindróma"-ként utalunk, vagy diszmetabolikus szindróma-ként utalunk [ahogyan ezeket részletezi Johanson közleménye: J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 727-734 (1997) és más közlemények], magukban foglalják a hiperglikémiát és/vagy az elő-diabetikus inzulin rezisztencia szindrómát; ezeket kiindulási inzulin rezisztens állapot jellemzi, amely hiperinzulinémiát, diszlipidémiát és károsult glükóz tűrést alakít ki, amelyek azután előrehaladhatnak II. típusú diabetesszé, ezt pedig hiperglikémia jellemzi, amely előrehaladhat diabeteszes komplikációkká.

A "diabetes és ezzel kapcsolatos betegségek" kifejezés a



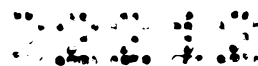
II. típusú diabeteszre, az I. típusú diabeteszre, károsult glükóz-tűrésre, elhízottságra, hiperglikémiára, X szindrómára, diszmetabolikus szindrómára, diabeteszes komplikációkra és hiperinzulinémiára utal.

Azok az állapotok, betegségek és bajok, amelyekre kollektíven "diabeteszes komplikációk"-ként utalunk, magukban foglalják a retinopátiát, neuropátiát és nefropátiát, és a diabetesz más ismert komplikációit.

A "más típusú terápiás szerek" kifejezés, ahogyan itt használjuk, egy vagy több diabetesz elleni szerre (amelyek az (I) általános képletű vegyülettől eltérőek), egy vagy több elhízás ellenes szerre, egy vagy több lipidcsökkentő szerre, egy vagy több lipid módosító szerre (ide értve az ateroszklerózis ellenes szereket), más típusú ateroszklerózis ellenes szerekre, és/vagy egy vagy több vérlemezke elleni szerre, egy vagy több, magas vérnyomást kezelő szerre, egy vagy több rákellenes gyógyszerre, egy vagy több köszvényt kezelő szerre, egy vagy több csontritkulás elleni szerre, egy vagy több elhízás elleni szerre, egy vagy több immun-módosító szerre, és/vagy egy vagy több, anorexia nervosa-t kezelő szerre utal.

A "lipidmódosító szer" kifejezés, ahogyan itt használjuk, olyan szerekre utal, amelyek csökkentik az LDL-t és/vagy növelik a HDL-t és/vagy csökkentik a triglicerideket és/vagy csökkentik a teljes koleszterint, és/vagy utal más ismert mechanizmusokra lipid rendellenességek terápiás kezelésére.

A "más típusú ateroszklerózis elleni szerek" kifejezés, ahogyan itt használjuk, hagyományos ateroszklerózis ellenes szerek-



re utal, ide értve a lipoxigenáz inhibitorokat, ACAT inhibitorokat, antioxidánsokat, PPAR δ agonistákat, foszfolipáz inhibitorokat, ezek között a PLA-2 inhibitorokat, és/vagy más ismert ateroszklerózis elleni szereket.

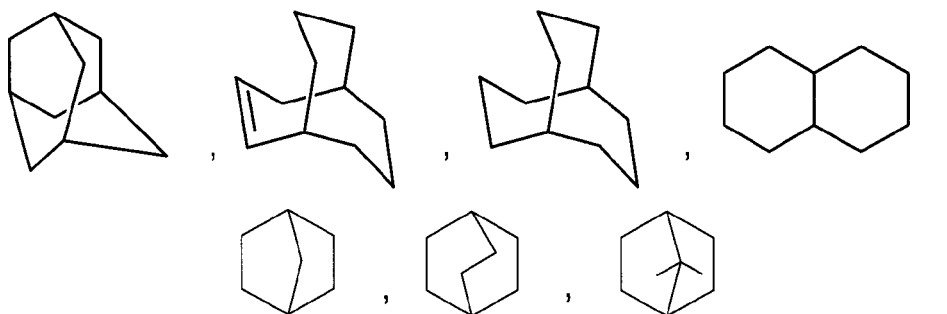
A "gyógyszerészetileg elfogadható só vagy sók" kifejezés bázisos sókra utal, amelyek szervetlen és szerves bázisokkal képződnek. Az ilyen sók között található az ammónium sók; alkálifém sók, mint a lítium-, nátrium- és kálium sók (amelyek előnyösek); alkáliföldfém sók, mint a kalcium- és magnézium sók; szerves bázisok sói, mint amin-szerű sók (például diciklohexil-amin sók, benzatin sók, N-metil-D-glukamin sók, és hidrabamin sók); és aminosavak, mint arginin, lizin és hasonló sói, és iker (zwitter) ionok sói, az úgynevezett "belső sók". Előnyösek a nem toxikus, gyógyszerészetileg elfogadható sók, bár más sók is használatosak például a termékek izolálásánál és tisztításánál.

A "gyógyászati lag elfogadható só vagy sók" kifejezés azonban magában foglalja a savaddíciós sókat is. Ezek például erős szervetlen savakkal keletkeznek, mint ásványi savakkal, például kén-savval, foszforsavval, vagy halogén-hidrogénekkal, mint sósavval vagy brómhidrogénnel, vagy erős szerves karbonsavakkal keletkeznek, mint 1-4 szénatomos alkánkarbonsavakkal, amelyek lehetnek szubsztituálatlanok vagy szubsztituáltak például halogénatomokkal, mint az ecetsav, vagy telített vagy telítetlen dikarbonsavakkal keletkeznek, például oxálsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, maleinsavval, fumársavval, ftálsavval vagy tereftálsavval, vagy hidroxikarbonsavakkal keletkeznek, például aszkorbinsavval, glikolsavval, tejsavval, malonsavval, borkősav-

val vagy citromsavval, vagy aminosavakkal keletkeznek (például aszparaginsavval vagy glutaminsavval vagy lizinnel vagy arginin-nel), vagy benzoesavval keletkeznek, vagy szerves szulfonsavakkal keletkeznek, például 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-szulfonsavakkal, amelyek lehetnek szubsztituálatlanok vagy szubsztituáltak például halogénatommal, ilyenek például a metánszulfonsav vagy p-toluolszulfonsav.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "kis szénatomszámú alkil", "alkil" vagy "alk" kifejezések, ahogyan itt alkalmazzuk, egymagában vagy egy másik csoport részeként, magukban foglalnak mind egyenes, mind elágazó láncú, 1-20 szénatomos, előnyösen 1-10 szénatomos, még előnyösebben 1-8 szénatomos szénhidrogéneket a normális láncban, ilyenek 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-, dodecil-csoportok, ezek különböző elágazó láncú izomerjei és hasonlóak, és olyan csoportok, amelyek 1-4 szubsztituenssel bírnak, amilyenek a halogénatomok, mint a fluor-, bróm-, klór-, jódatom vagy CF₃- csoport, alkil-, alkoxi-, aril-, aril-oxi-, aril-aril- vagy diaril-, aril-alkil-, aril-alkil-oxi-, alkenil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, cikloalkil-alkil-oxi-, amino-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, acil-, cikloheteroalkil-, heteroaril-, heteroaril-oxi-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkoxi-, aril-oxi-alkil-, alkil-tio-, aril-alkil-tio-, aril-oxi-aril-, alkil-amido-, alkanoil-amino-, aril-karbonil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó-, halogén-alkil-, trihalogén-alkil- és/vagy alkil-tio-csoport.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "cikloalkil" kifejezés, ahogyan itt használjuk, egyedül vagy egy másik csoport részeként, magában foglal telített vagy részlegesen telített (amely 1 vagy 2 kettős kötést tartalmaz) ciklusos szénhidrogén-csoportot, amely 1-3 gyűrűt tartalmaz, ide értve a monociklusos alkil-, biciklusos alkil- (vagy bicikloalkil) és triciklusos alkil-csoportokat, amelyek összesen 3-20 gyűrűformáló szénatomot, előnyösen 3-10 gyűrűformáló szénatomot tartalmaznak, és amelyek fuzionálhatnak 1 vagy 2 aromás gyűrűvel, amint ez az aril kifejezésnél le van írva; az ilyen csoportok között találhatók a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecil- és ciklododecil-csoportok, továbbá a ciklohexenil-csoport, valamint a



csoportok, amely csoportok bármelyike adott esetben szubsztituálva van 1-4 szubsztituenssel, amely halogénatom vagy alkil-, alkoxi-, hidroxil-, aril-, aril-oxi-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkil-amido-, alkanoil-amino-, oxo-, acil-, aril-karbonil-amino-, heteroaril-, cikloheteroalkil-, amino-, alkil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó- és/vagy alkil-tio-csoport, és/vagy az alkil kifejezésnél megadott szubsztituensek bármelyike.

A "cikloalkenil" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk, egymagában vagy egy másik csoport részeként, ciklusos szénhidrogénekre

utal, amely 3-12 szénatomot, előnyösen 5-10 szénatomot és 1 vagy 2 kettős kötést tartalmaznak. A cikloalkenil-csoportokra példák lehetnek a ciklopentenil-, ciklohexenil-, cikloheptenil-, ciklo-oktenil-, ciklohexadienil- és cikloheptadienil-csoportok, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek a cikloalkil kifejezésnél meghatározott szubsztituensekkel.

Az "alkanoil" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, egy alkil-csoportra utal, amely egy karbonil-csoporthoz van kötve.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "kis szénatomszámú alkenil" vagy "alkenil" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, egyenes- vagy elágazó láncú, 2-20 szénatomos, előnyösen 2-12 szénatomos, még előnyösebben 2-8 szénatomos gyökökre utal a normális láncban, amely 1-6 kettős kötést tartalmaz a normális láncban, ilyenek például a vinil-, 2-propenil-, 3-butenil-, 2-butenil-, 4-pentenil-, 3-pentenil-, 2-hexenil-, 3-hexenil-, 2-heptenil-, 3-heptenil-, 4-heptenil-, 3-oktenil-, 3-nonenil-, 4-decenil-, 3-undecenil-, 4-dodecenil-, 4,8,12-tetradekatrienil-csoportok és hasonlóak, és ezek adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-4 szubsztituenssel, amely nevezetesen halogénatom vagy halogén-alkil-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, cikloalkil-, amino-, hidroxil-, heteroaril-, cikloheteroalkil-, alkanoil-amino-, alkil-amido-, aril-karbonil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó-, alkil-tiocsoport lehet és/vagy az előzőekben leírt alkil-szubsztituensek bármelyike lehet.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "kis szénatomszámú alkinil"

vagy "alkinil" kifejezések, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, egyenes- vagy elágazó láncú, 2-20 szénatomos, előnyösen 2-12 szénatomos és még előnyösebben 2-8 szénatomos láncra utal a normális láncban, amely magában foglal egy hármass kötést a normális láncban, ilyenek például a 2-propinil-, 3-butinil-, 2-butinil-, 4-pentinil-, 3-pentinil-, 2-hexinil-, 3-hexinil-, 2-heptinil-, 3-heptinil-, 4-heptinil-, 3-oktinil-, 3-noninil-, 4-decinil-, 3-undecinil-, 4-dodecinil-csoportok és hasonlóak, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek 1-4 szubsztituenssel, amely nevezetesen halogénatom vagy halogén-alkil-, alkil-, alkoxi-, alkenil-, alkinil-, aril-, aril-alkil-, cikloalkil-, amino-, hidroxil-, heteroaril-, cikloheteroalkil-, alkanoil-amino-, alkil-amido-, aril-karbonil-amino-, nitro-, ciano-, merkaptó- és/vagy alkil-tiocsoport lehet és/vagy az előzőekben leírt alkil-szubsztituensek bármelyike lehet.

Az "aril-alkenil" és "aril-alkinil" kifejezések, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, az előzőekben leírt alkenil- és alkinil-csoportokra utal, amelyek rendelkeznek egy aril szubsztituenssel.

Ahol az előzőekben meghatározott alkil-csoportoknak van egy-egy egyes kötése más csoportokhoz való rögzítéshez két különböző szénatomon, ezeket "alkilén-csoport"-oknak nevezzük, és ezek adott esetben szubsztituálva lehetnek 1 vagy 2 szubsztituenssel úgy, ahogyan az "alkil" kifejezésnél az előzőekben meghatároztuk, ilyen szubsztituensek lehetnek például halogénatomok vagy hidroxil-, alkoxi-, vagy cikloalkil-csoportok.

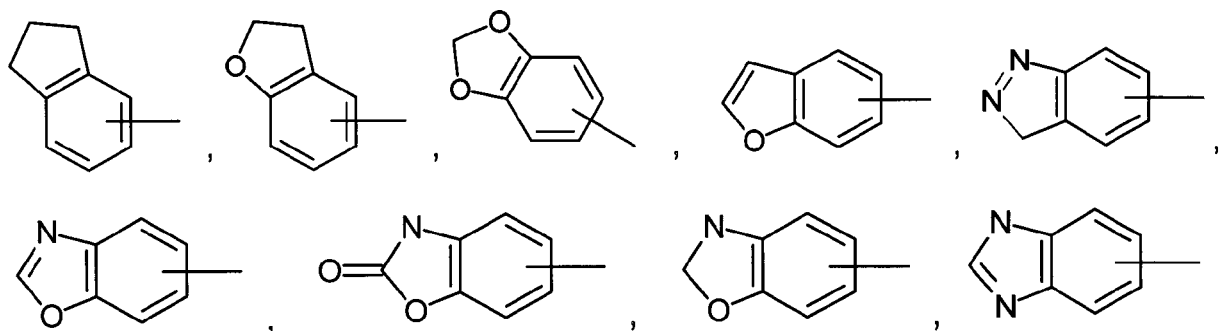
Ahol az előzőekben meghatározott alkenil-csoportoknak illetve

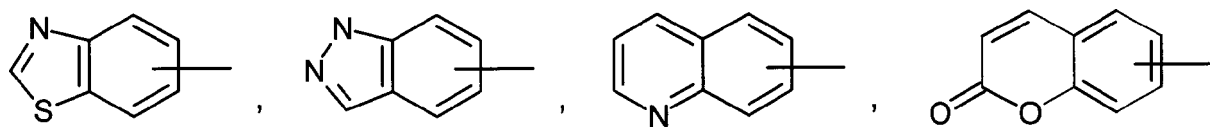
az előzőekben meghatározott alkinil-csoportoknak egyes kötéseik vannak rögzítéshez két különböző szénatomon, ezeket "alkenilén-csoport"-oknak illetve "alkinilén-csoport"-oknak nevezzük, és ezek adott esetben szubsztituálva lehetnek, ahogyan az "alkenil" és "alkinil" kifejezéseknél az előzőekben meghatároztuk.

A "halogén" vagy "Hal" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, klór-, bróm-, fluor- vagy jódatomra utal, ahol a klór- vagy fluoratom az előnyös.

A "fémion" kifejezés alkálifém ionokra, mint nátrium-, kálium- és lítium-ionokra és alkáliföldfém-ionokra, mint magnézium- és kalcium-ionokra, valamint cinkre és alumíniumra vonatkozik.

Hacsak másképpen nem jelezzük, az "aril" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, monociklusos vagy biciklusos aromás csoportokra utal, amelyek 6-10 szénatomot tartalmaznak a gyűrű részben (mint a fenil- és naftil-csoport, az utóbbi közé értve az 1-naftil- és 2-naftil-csoportokat), és ezek adott esetben magukban foglalhatnak 1-3 további gyűrűt egy karbociklusos gyűrűhöz vagy egy heterociklusos gyűrűhöz fuzionálva (amilyenek például az aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil gyűrűk); ilyenek például a következők:





és ezek adott esetben szubsztituálva lehetnek a rendelkezésre álló szénatomokon 1, 2 vagy 3 csoporttal a következők közül: hidrogén- vagy halogénatom vagy halogén-alkil-, alkil-, alkoxi-, halogén-fenil-, benzoil-oxi-, halogén-alkoxi-, alkenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkinil-, cikloalkil-alkil-, cikloheteroalkil-, cikloheteroalkil-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-, szubsztituált amino-csoport, ahol az aminocsoport 1 vagy 2 szubsztituenst foglal magában (amely alkil-, alkanoil- vagy aril-csoport vagy a meghatározásokban említett bármely más aril vegyület lehet), merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, aril-tioalkil-, alkoxi-aril-tio-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, alkil-amino-karbonil-, aril-amino-karbonil-, alkoxi-karbonil-, amino-karbonil-, alkil-karbonil-oxi-, aril-karbonil-oxi-, alkil-karbonil-amino-, aril-karbonil-amino-, aril-szulfenil-, aril-szulfenil-alkil-, aril-szulfonil-amino- és aril-szulfonamino-karbonil-csoport, és/vagy az ott meghatározott alkil szubsztituensek bármelyike.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "kis szénatomszámú alkoxi", "alkoxi", "aril-oxi" vagy "aralkoxi" kifejezések, ahogyan itt használjuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, magukban foglalnak bármely, előzőekben ismerttetett alkil-, aralkil-, vagy aril-csoportot egy oxigénatomhoz kötve.



Hacsak másképpen nem jelezzük, a "szubsztituált amino" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, aminocsoportra utal, amely szubsztituálva van egy vagy két szubsztituenssel, ahol ezek lehetnek azonosak vagy különbözők, ilyenek az alkil-, aril-, aril-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil-, cikloheteroalkil-, cikloheteroalkil-alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, halogén-alkil-, hidroxil-alkil-, alkoxi-alkil- és tioalkil-csoportok. Ezek a szubsztituensek tovább lehetnek szubsztituálva egy karbonsavval és/vagy az előzőekben ismerttetett alkil szubsztituensek bármelyikével. Ezen kívül az amino szubsztituensek azzal a nitrogénatommal együtt, amelyhez rögzítve vannak, kialakíthatnak 1-pirrolidonil-, 1-piperidil-, 1-azepinil-, 4-morfolinil-, 4-tiamorfolinil-, 1-piperazinil-, 4-alkil-1-piperazinil-, 4-aril-alkil-1-piperazinil-, 4-diaril-alkil-1-piperazinil-, 1-pirrolidinil-, 1-piperidil- vagy 1-azepinil-csoportot, amelyek adott esetben szubsztituálva lehetnek halogénatommal vagy alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, trifluor-metil- vagy hidroxil-csoporttal.

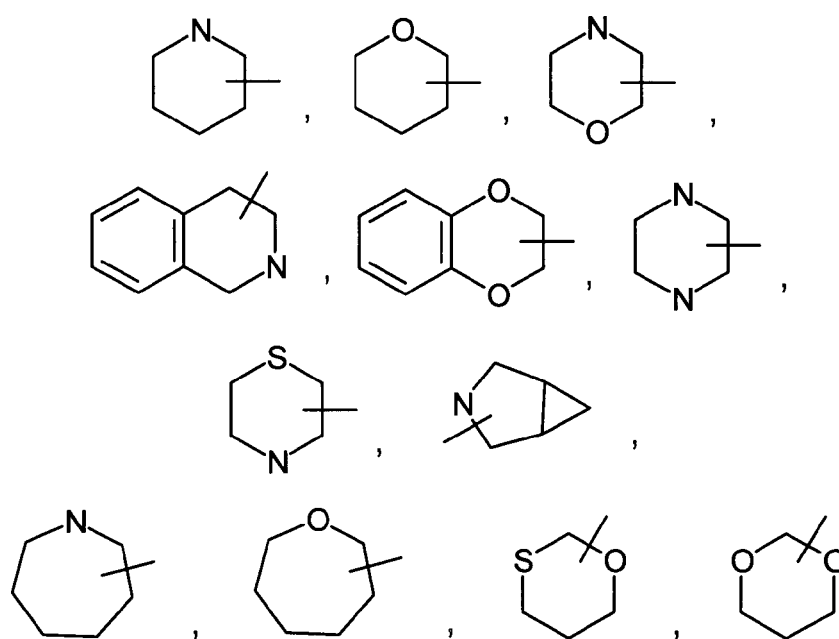
Hacsak másképpen nem jelezzük, a "kis szénatomszámú alkil-tio", "alkil-tio", "aril-tio" vagy "aralkil-tio" kifejezések, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy más csoportok részeként, magukban foglalnak bizonyos, az előzőekben említett alkil-, aralkil- vagy aril-csoportokat egy kénatomhoz kötve.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "kis szénatomszámú alkil-amino", "alkil-amino-", "aril-amino" vagy "aril-alkil-amino" kifejezések, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, magukban foglalják az előzőekben meghatáro-

zott alkil-, aril- vagy aril-alkil-csoportok bármelyikét egy nitrogénatomhoz kötve.

Hacsak másképpen nem jelezzük, az "acil" kifejezés, ahogyan itt használjuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, ahogyan itt meghatározzuk, olyan szerves gyökre utal, amely egy karbonil ($\text{C}=\text{O}$) csoporthoz van kötve; az acil-csoportra példák lehetnek az R^1 csoportok bármelyike karbonil-csoporthoz kötve, mint az alkanoil-, alkenoil-, aroil-, aralkanoil-, heteroaroil-, cikloalkanoil-, cikloheteroalkanoil-csoportok és hasonlóak.

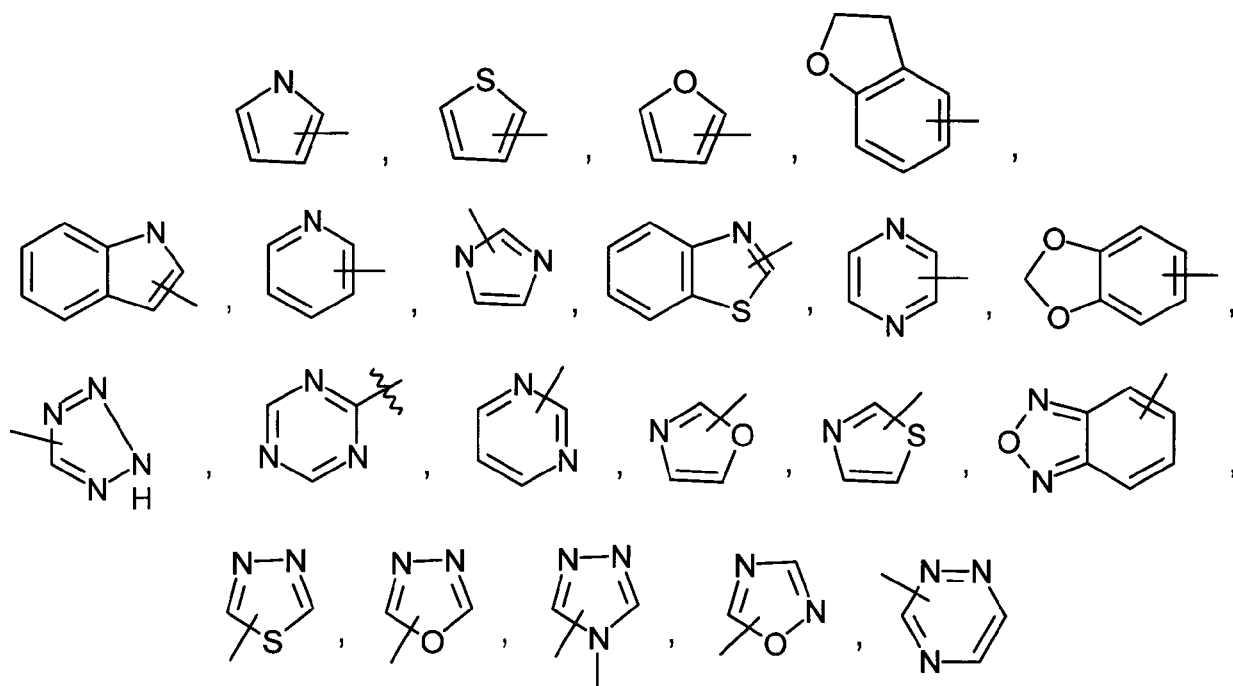
Hacsak másképpen nem jelezzük, a "cikloheteroalkil" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, 5-, 6- vagy 7-tagú telített vagy részlegesen telítetlen gyűrűre utal, amely magában foglal 1 vagy 2 heteroatomot, mint nitrogént, oxigént és/vagy ként, egy szénatomon vagy egy heteroatomon keresztül kapcsolva, ahol lehetséges, adott esetben a $-(\text{CH}_2)_r-$ távtartó (linker) tag útján (ahol r értéke 1, 2 vagy 3), például



és hasonlóak. Az említett csoportok 1-4 szubsztituenst foglalhat-

nak magukban, például halogénatomot vagy alkil- vagy oxo-csoportokat és/vagy az előzőekben ismertetett alkil szubsztituensek bármelyikét. Ezen kívül a cikloheteroalkil gyűrűk bármelyike fuzionálva lehet egy cikloalkil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil-gyűrűhöz.

Hacsak másképpen nem jelezzük, a "heteroaril" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűre utal, amely 1, 2, 3 vagy 4 heteroatomot, mint nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot foglal magában, és az ilyen gyűrűk fuzionálva lehetnek aril-, cikloalkil-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil gyűrűkhöz (például benzotiofenil, indolil), és magában foglalja az esetleges N-oxidokat is. A heteroaril-csoport adott esetben magában foglalhat 1-4 szubsztituenst, például az előzőekben ismertetett alkil szubsztituensek bármelyikét. A heteroaril-csoportokra példák lehetnek a következők:



és hasonlók.

A "cikloheteroalkil-alkil" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, cikloheteroalkil-csoportra utal, ahogyan az előzőekben meghatároztuk, egy szénatomon vagy heteroatomon keresztül hozzákötve egy $-(CH_2)_r-$ lánchoz.

A "heteroaril-alkil-" vagy "heteroaril-alkenil" kifejezések, ahogyan itt alkalmazzuk egymagában vagy egy másik csoport részeként, egy heteroaril-csoportra utal, ahogyan az előzőekben meghatároztuk, egy szénatomon vagy heteroatomon keresztül hozzákapcsolva egy $-(CH_2)_r-$ lánchoz, alkilénhez vagy alkenilénhez, ahogyan ezt az előzőekben meghatároztuk.

A "polihalogén-alkil" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk, egy alkil-csoportra utal, ahogyan az előzőekben meghatároztuk, amely magában foglal 2-9, előnyösen 2-5 halogénatom szubsztituenst, például fluor- vagy klóratomot, előnyösen fluoratomot; ilyenek például a CF_3CH_2 , CF_3 és $CF_2CF_2CH_2$ csoportok.

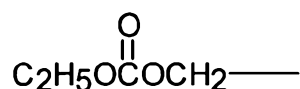
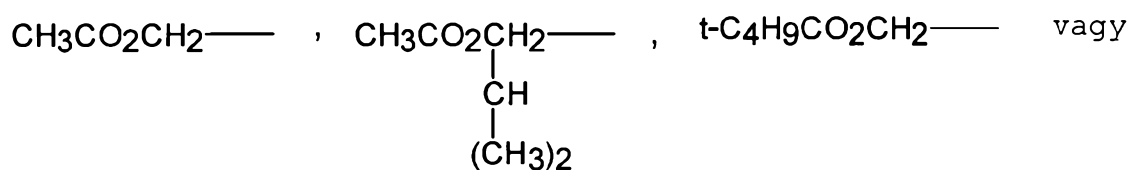
A "polihalogén-alkoxi" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk, egy "alkoxi" vagy "alkil-oxi" csoportra utal, ahogyan az előzőekben meghatároztuk, amely magában foglal 2-9, előnyösen 2-5 halogénatom szubsztituenst, például fluor- vagy klóratomot, előnyösen fluoratomot; ilyenek például a CF_3CH_2O , CF_3O és $CF_2CF_2CH_2O$ csoportok.

A találmány szerinti vegyületek minden sztereoizomerje szándékunk szerint ide tartozik vagy keverékben, vagy tiszta vagy lényegében tiszta formában. A találmány szerinti vegyületeknek lehetnek aszimmetria centrumai a szénatomok bármelyikénél, ide értve az R szubsztituensek bármelyikét. Következésképpen az (I) általános képletű vegyületek létezhetnek enantiomer- vagy

diasztereomer formákban vagy ezek keverékeiben. Az előállítási munkamenetek hasznosíthatnak kiindulási anyagokként racemátokat, enantiomereket vagy diasztereomereket. Amikor diasztereomer vagy enantiomer termékeket állítunk elő, ezeket hagyományos eljárások segítségével választhatjuk szét, például kromatográfiával vagy frakcionált kristályosítással.

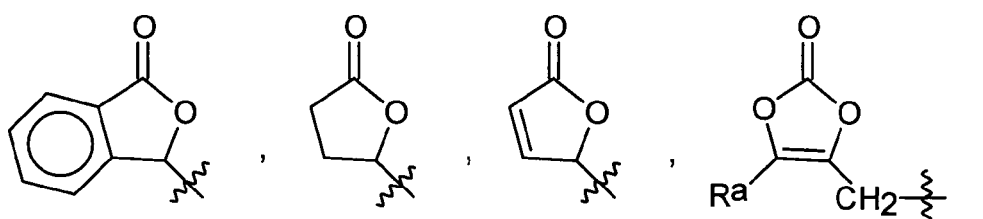
Az "előgyógyszer (prodrug) észterek" kifejezés, ahogyan itt alkalmazzuk, észtereket és karbonátokat foglal magában (I) általános képletű vegyületek egy vagy több hidroxiljának reagáltatásával kialakítva alkil-, alkoxi- vagy aril-csoporttal szubsztituált acilező szerrel, olyan munkameneteket alkalmazva, amelyek ismertek azok számára, akik a szakterületen járatosak, hogy acetátok, pivalátok, metil-karbonátok, benzoátok és hasonlóak alakuljanak ki. Ezen kívül az előgyógyszer észterek, amelyek a szakterületen ismeretesek karbonsav- és foszforsav észterekhez, például a metil-, etil-, benzil-észterek és hasonlóak.

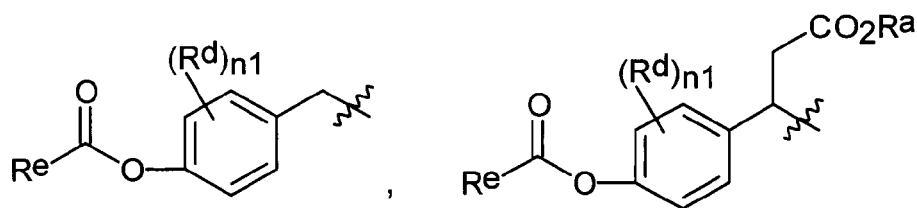
Ilyen előgyógyszer észterekre a



képletű csoportok lehetnek példák.

Megfelelő előgyógyszer észterekre a





általános képletűcsoportok lehetnek példák, amelyekben R^a jelentése hidrogénatom vagy alkil-csoport (mint metil- vagy terc-butil-csoport), aril-alkil-csoport (mint benzil-csoport) vagy aril-csoport (például fenil-csoport); R^d jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil- vagy alkoxi-csoport, R^e jelentése alkil-, aril-, aril-alkil- vagy alkoxi-csoport, és n_1 értéke 0, 1 vagy 2.

Amikor az (I) általános képletű vegyületek savas formában vannak, ezek képezhetnek gyógyszerészetileg elfogadható sókat, mint alkálifém, például lítium-, nátrium- vagy kálium-sókat, alkáliföldfém-, mint kalcium- vagy magnézium-sókat, valamint cink- vagy alumínium-sókat, vagy más kationok, mint az ammónia, kolin, dietanol-amin, lizin (D vagy L), etilén-diamin, terc-butil-amin, terc-oktil-amin, trisz(hidroxi-metil)-amino-metán (Trisz), N-metil-glükóz-amin (NMG), trietanol-amin és dehidro-abietil-amin sóit.

A találmány szerinti vegyületeket a következő eljárással állíthatjuk elő.

Az 1. reakcióvázlatra utalva a könnyen rendelkezésre álló (1) általános képletű béta-keto észter, amelyben R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport, Knoevenagel kondenzációja a (2) általános képletű aldehiddel standard körülmények között (például ecetsav, piperidin, toluol, forralás visszafolyatós hűtő alatt) a megfelelő (3) általános képletű addíciós vegyületet nyújtja. Egy (4) általános képletű keton (például lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid tetrahidrofuránban vagy nátrium-etilát etanolban)

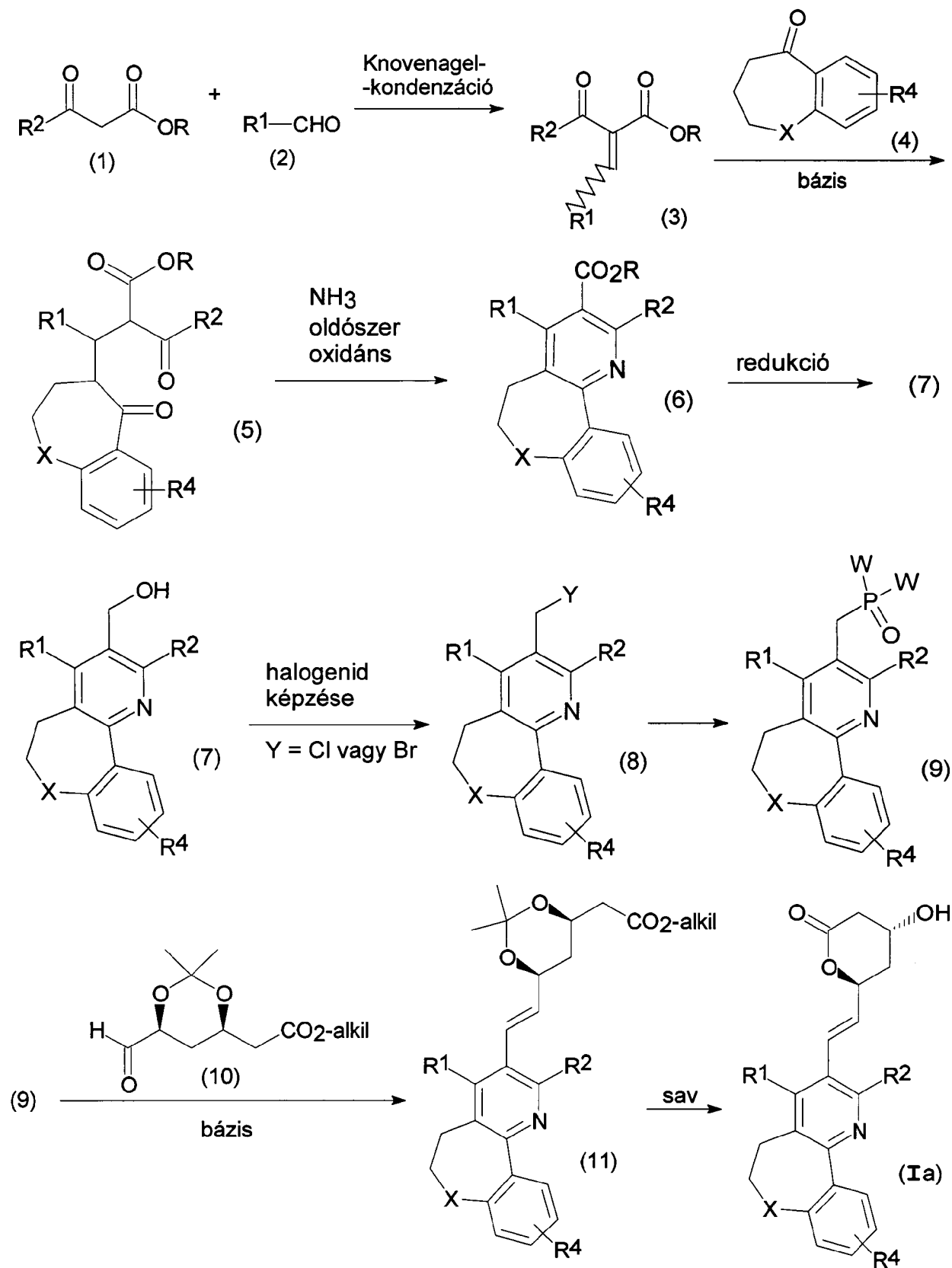
bázissal indukált 1,4-addíciója az (5) általános képletű addíciós terméket nyújtja általában diasztereomerek keverékeként.

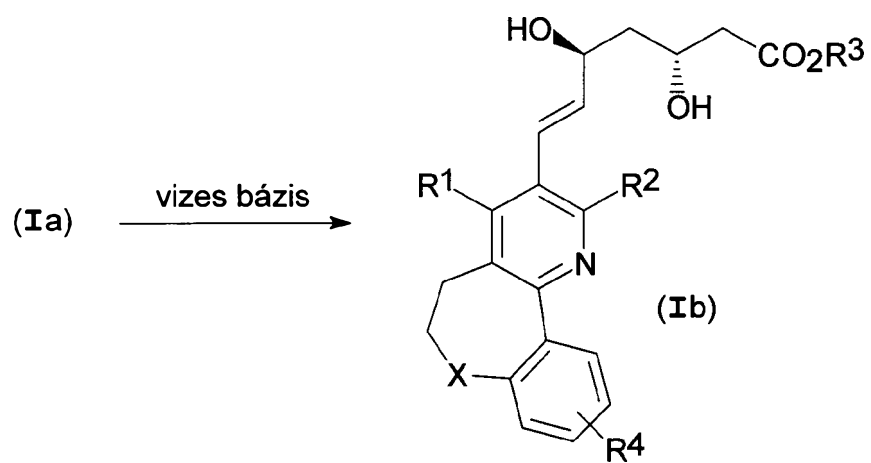
Az (5) általános képletű 1,5-diketon átalakítását a (6) általános képletű piridil-észterekké egy ammónia forrás (például ammónium-acetát) hozzáadásával valósíthatjuk meg egy oxidálószer (például réz(II)-acetát vagy oxigén) jelenlétében megfelelő oldószerben (például visszafolyató hűtő alatt forralva ecetsavval), vagy egy (5) általános képletű vegyület reagáltatásával hidroxilamin hidrokloriddal ecetsavban hővel. A (6) általános képletű észter funkcióját standard eljárásokkal redukálhatjuk (lítium-alumínium-hidrid, diizobutil-ammónium-hidrid, lítium-[tetrahydro-borát(III)], így kapjuk meg a (7) általános képletű alkoholt, amelyet ezt követően átalakíthatunk a megfelelő (8) általános képletű halogeniddé (ahol a halogénező szer lehet foszfor-tribromid metilén-dikloridban, szén-tetraklorid/trifenil-foszfin acetonitrilben, vagy foszforil-triklorid). A (8) általános képletű halogenid átalakítását a (9) általános képletű foszfor vegyületté, amelyben W jelentése fenil- vagy alkil-csoport, egy (8) általános képletű vegyület hozzáadásával hajtjuk végre W_2POEt általános képletű vegyülettel toluolban. A (8) általános képletű halogenid átalakítását olyan (9) általános képletű vegyületté, amelyben W jelentése OR általános képletű csoport (amelyben R jelentése kis szénatomszámú alkil-csoport) egy (8) általános képletű vegyület reakciójával állíthatjuk elő $HOP(OR)_2$ /bázis/tetrahidrofuránnal, vagy Arbuzov-reakcióval $P(OR)_3$ általános képletű vegyülettel. A Wittig reakciót a (9) általános képletű vegyület és a (10) általános képletű aldehid között (a (10) általános képletű aldehidet már korábban leírták az

5,686,433 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom) standard körülmények között hajthatjuk végre valamely bázissal (n-butil-lítium, lítium-bisz-(trimetil-szilil)-amid, lítium-diizopropil-amid) megfelelő oldószerben (tetrahidrofurán, dietil-éter, toluol, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon), így kapjuk meg a (11) általános képletű addíciós vegyületet. A (11) általános képletű vegyület kezelése savas körülmények között (például trifluor-ecetsav, sósav) úgy hat, hogy a (11) általános képletű vegyületet átalakítja a (Ia) általános képletű laktonná. Az (Ia) általános képletű vegyület elszappanosítása (Ib) általános képletű vegyületté (amelyben R^3 jelentése alkálifém vagy alkáliföldfém) (Ia) általános képletű vegyület reagáltatásával végezhető el vizes bázissal vagy ezt követő savanyítással, így olyan (Ib) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben R^3 jelentése hidrogénatom. Az (Ia) általános képletű vegyület ezen kívül kezelhető R^3OH típusú alkohollal bázisos körülmények között, hogy az (Ib) általános képletű vegyületek megfelelő észtereit kapjuk.

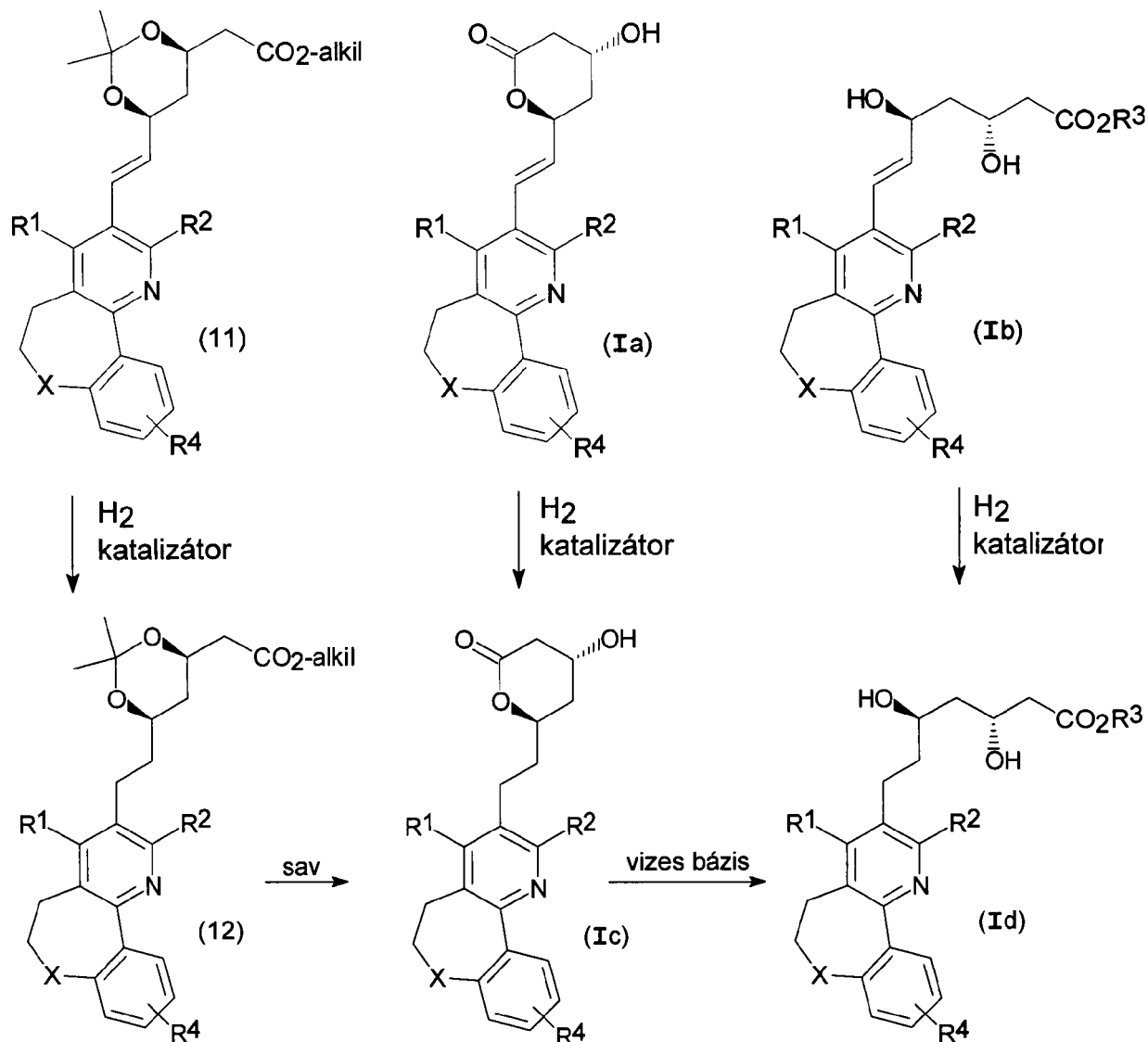
Amint a 2. reakcióvázlatban látható, az (I) általános képletű vegyületek telítetlen származékait (ahol - - - jelentése $-CH_2-CH_2-$ csoport) a (11), (Ia) vagy (Ib) általános képletű vegyületek katalitikus hidrogénezésével kaphatjuk meg (Pd/C , Pt/C , $Pd(OH)_2$), így kapjuk meg a (12), (Ic) illetve (Id) általános képletű vegyületeket. A (12) általános képletű vegyületeket átalakíthatjuk (Ic) és (Id) általános képletű vegyületekké az előzőekben leírt eljárásokat követve a (11) általános képletű vegyületek átalakításánál (Ia) és (Ib) általános képletű vegyületekké.

1. REAKCIÓVÁZLAT





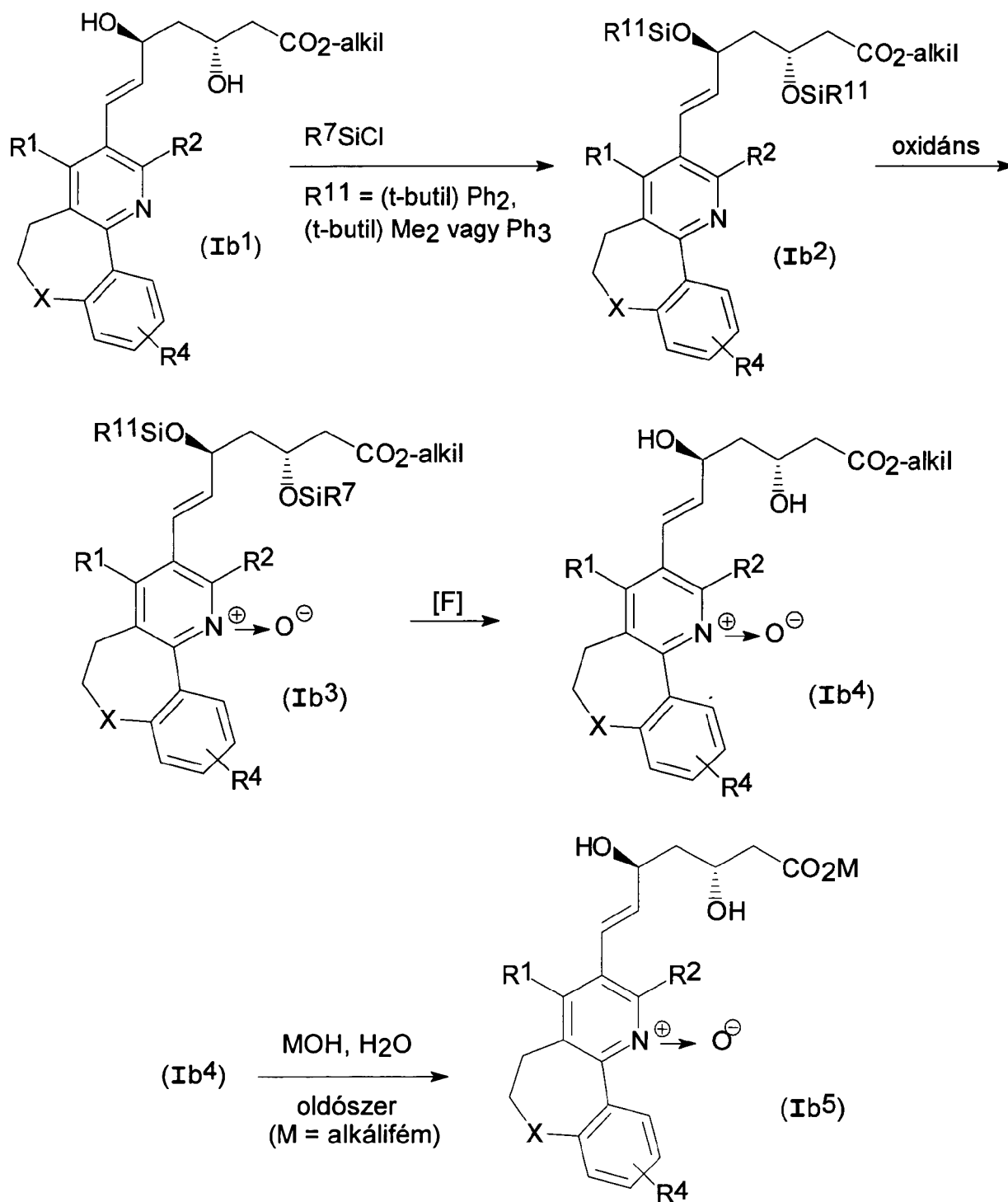
2. REAKCIÓVÁZLAT



Azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek, amelyekben --- jelentése $-\text{CH}=\text{CH}-$ csoport és n értéke 1, a szintézisét a 3. reakcióvázlat mutatja be. Egy (Ib¹) általános képletű vegyület bisz-szililezése egy terjedelmes szilil-kloriddal (például $\text{ClSi}(\text{terc-butyl})\text{Ph}_2$ -vel, $\text{ClSi}(\text{terc-butyl})\text{Me}_2$ -vel, $\text{ClSi}-\text{PH}_3$ -mal) megfelelő bázis (például trietil-amin, imidazol, piridin) és oldószer (például metilén-diklorid, tetrahidrofurán) jelenlétében (Ib²) általános képletű vegyületet nyújt. Egy (Ib²) általános

képletű vegyület reagáltatása oxidálószerekkel, például m-klór-p-benzoészavval vagy trifluor-hidrogén-karbonáttal megfelelő oldószerben, például metilén-dikloridban vagy ecetsavban az (Ib³) általános képletű N-oxidot szolgáltatja. Az (Ib³) általános képletű vegyület deszililezése (TBAF/ecetsav/tetrahidrofurán vagy fluor-hidrogén/acetonitril) az (Ib⁴) általános képletű vegyületet adja, amelyet el lehet szappanosítani (Ib⁵) általános képletű vegyületté egy fémhidroxid vizes oldatát alkalmazva megfelelő oldószerben (például metanolban vagy dioxánban).

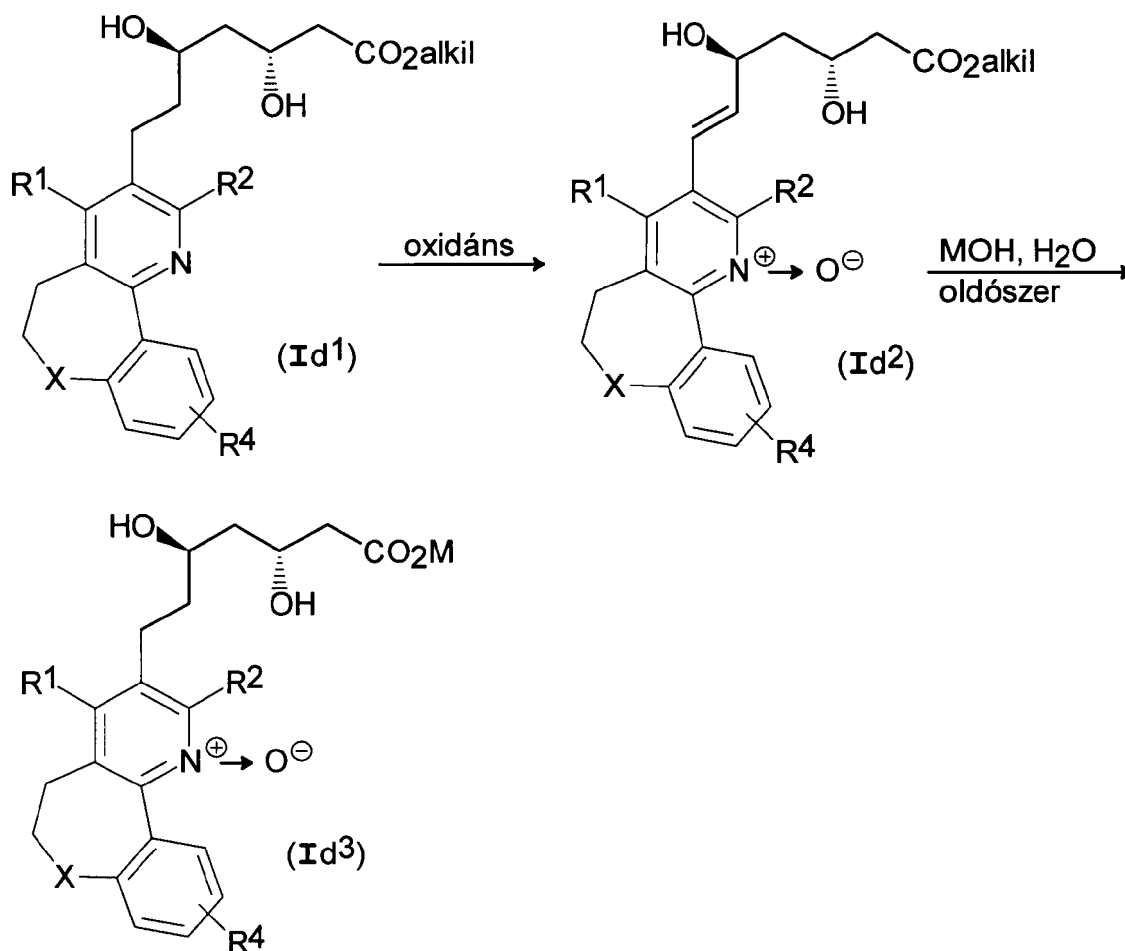
3. REAKCIÓVÁZLAT



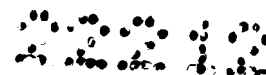
Ezen kívül az (Id¹) általános képletű vegyületek oxidálhatók és elszappanosíthatók, ahogyan az előzőekben leírtuk, így kapjuk meg azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben

- - - jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ csoport, és n értéke 1 (ilyenek például az (Id^2) és (Id^3) általános képletű vegyületek), ahogyan a 4. reakcióvázlatban bemutatjuk.

4. REAKCIÓVÁZLAT



Magától értetődik, hogy az 1-4. reakcióvázlatokban a (4), (5), (6), (7), (8), (9), (11), (Ia), (Ib), (12), (Ic), (Id), (Ib¹), (Ib²), (Ib³), (Ib⁴), (Ib⁵), (Id¹), (Id²) és (Id³) ábrákat illetően bár az R⁹ és R¹⁰ szubsztituensek, ahogy az előzőekben meghatároztuk, nem szerepelnek ezekben a vegyületekben, az 1-4. reakcióvázlatokat végre lehet hajtani olyan vegyületekkel is, amelyek magukban foglalnak R⁹ és R¹⁰ szubsztituenseket.



Az 5. reakcióvázlat egy előnyös eljárást ábrázol egy találmány szerinti HMG CoA reduktáz inhibitor előállítására a Julia-Kocienski olefinezési reakciót alkalmazva 4-piridil-karboxilaldehid (18) és királis szulfon (16) felhasználásával. A kívánt transz köztes terméket (19) izoláljuk nagy kitermeléssel és optikai tisztasággal, amelyet átalakíthatunk a találmány szerinti végtermékké. Amint látható, a királis szulfont (16), a Julia-Kocienski lépés kulcs köztes termékét, három lépésben állítjuk elő, kiindulva a kereskedelmi forgalomban kapható Kaneka alkoholból (12) trifluor-acetát (13) és szulfid (15) köztes terméken keresztül.

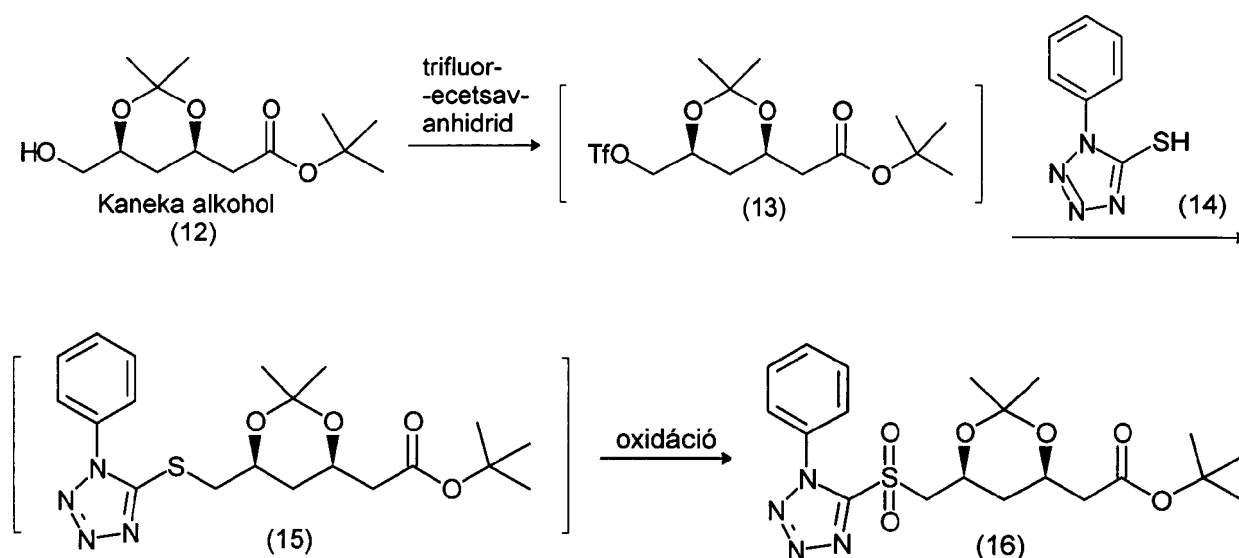
Az 5. reakcióvázlatra utalva a kereskedelmi forgalomban kapható királis alkoholt (12) reagáltatunk trifluor-ecetsav anhidriddel és trietil-aminnal metilén-dikloridban alacsony hőmérsékleten (például 0°C és -30°C közti hőmérsékleten), így kapunk trifluor-acetátot (13). Alkalmazhatók más piridinek vagy aminbázisok is. A trifluor-acetátot (13) (izolálás nélkül) átvisszük a következő lépésbe további tisztítás nélkül. A trifluor-acetát (13) metilén-dikloridos oldatát 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiollal (14) reagáltatjuk, így kapunk királis szulfidot (15), amelyet hidrogén-peroxiddal oxidálunk katalitikus ammónium-heptamolibdát-tetrahidrát jelenlétében, így kapunk kristályos szulfont (16). Más oxidálószer, például m-klór-p-benzoesav (mCPBA) is alkalmazható.

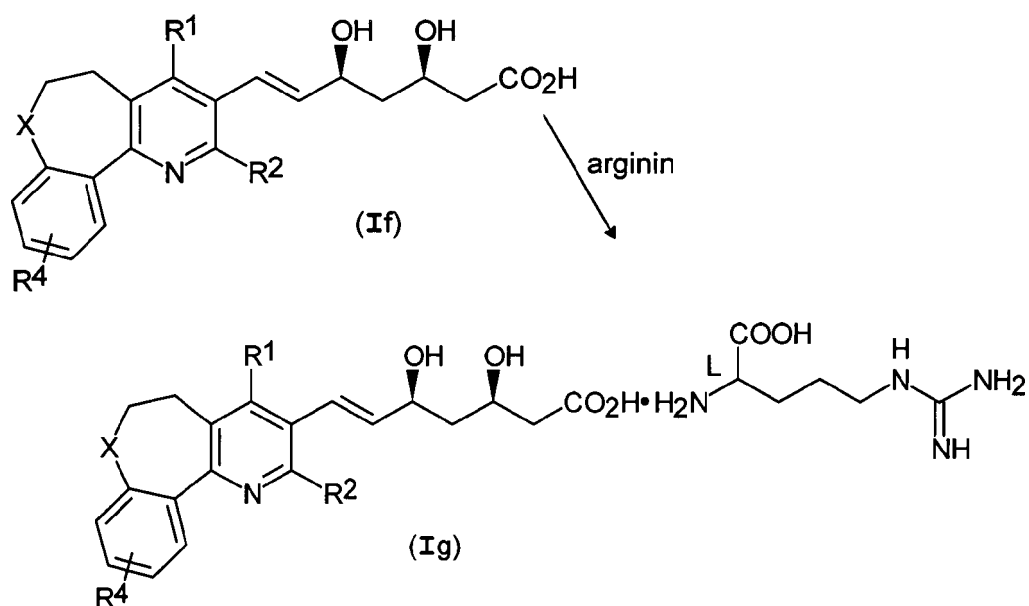
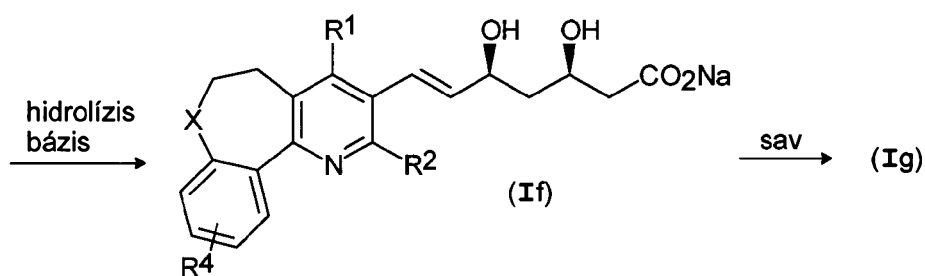
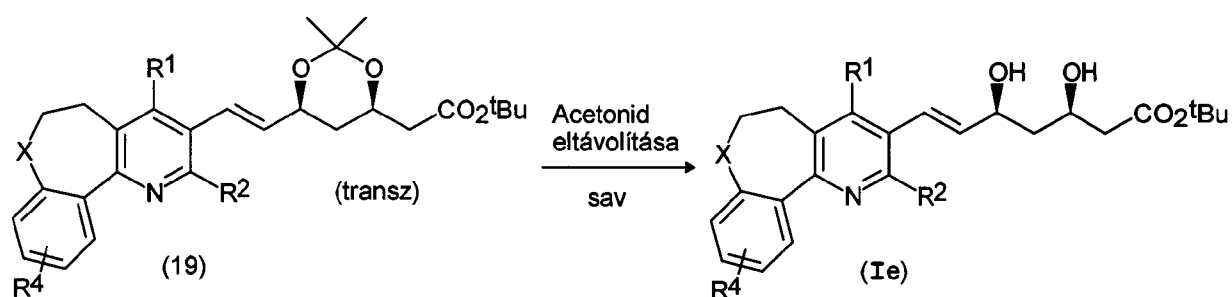
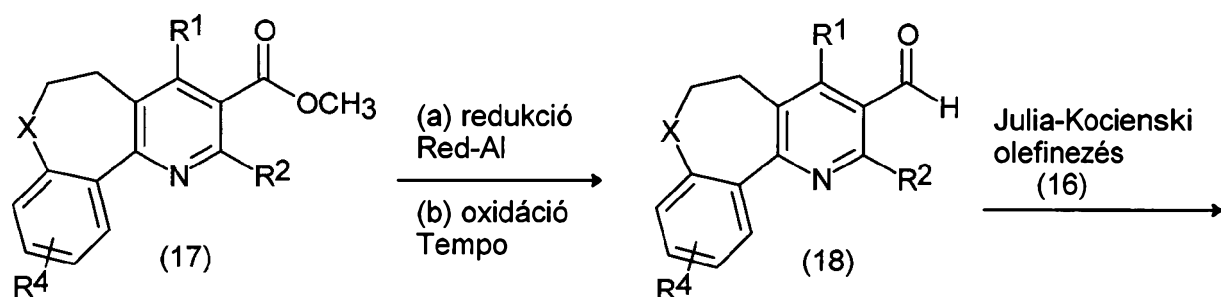
Lítium-bisz(trimetil-szilil)amid vagy nátrium-bisz(trimetil-szilil-amid) hozzáadása a szulfon (16) és a piridinkarboxaldehid (18) keverékéhez tetrahidrofuránban alacsony hőmérsékleten (-78°C és -35°C között) transz olefint (19) szolgáltat nagy

diasztereoselektivitással (>99%).

A piridin aldehidet (18) kristályos, szilárd anyagként kapjuk meg a megfelelő észterből (17). Az észter (17) redukciója nátrium bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium hidriddel (Red-Al), amelyet oxidáció követ Tempó-val (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-oxi) aldehidet (18) ad nagy kitermeléssel. A találmány szerinti (Ie) végterméket egyedényes munkamenetben készítjük el a (19)-ből kiindulva bármiféle köztes termék izolálása nélkül. Az acetamid eltávolítása savas körülmények között a találmány szerinti (Ie) általános képletű diolt szolgáltatja, amely további kezelés révén nátrium-hidroxiddal megadja a találmány szerinti (If) általános képletű nátrium-sót. Az (If) általános képletű vegyület további kezelése savval, amelyek arginin hozzáadása követ, az (Ig) általános képletű vegyület kristályos arginin sóját termeli.

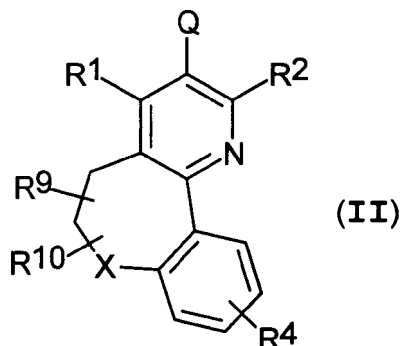
5. REAKCIÓVÁZLAT



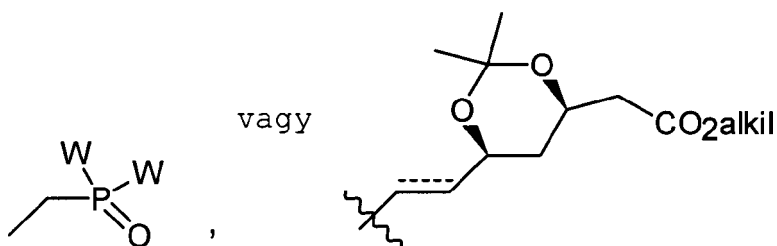
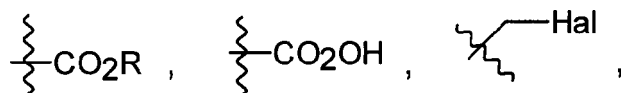


Ezen kívül a találmány szerinti (6), (7), (8), (9), (11) és

(12) általános képletű köztes termékek új vegyületek és a találmány részét képezik. Ezek a vegyületek a

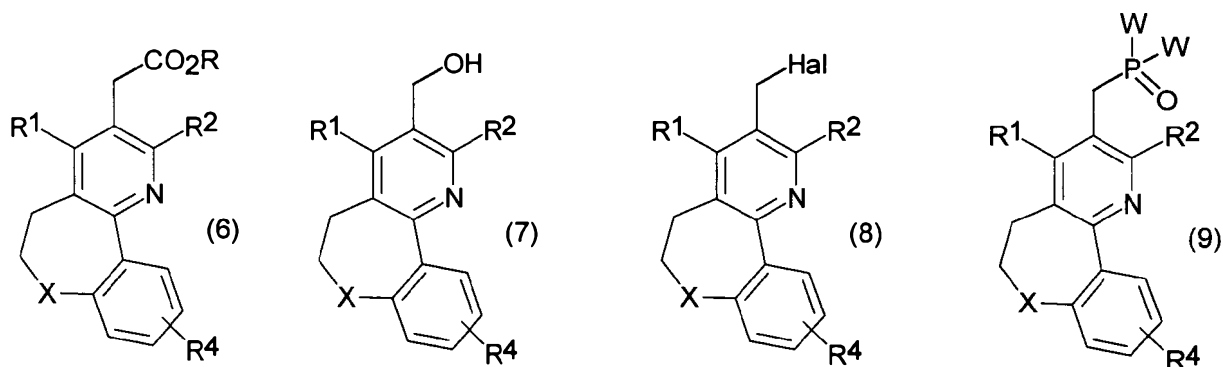


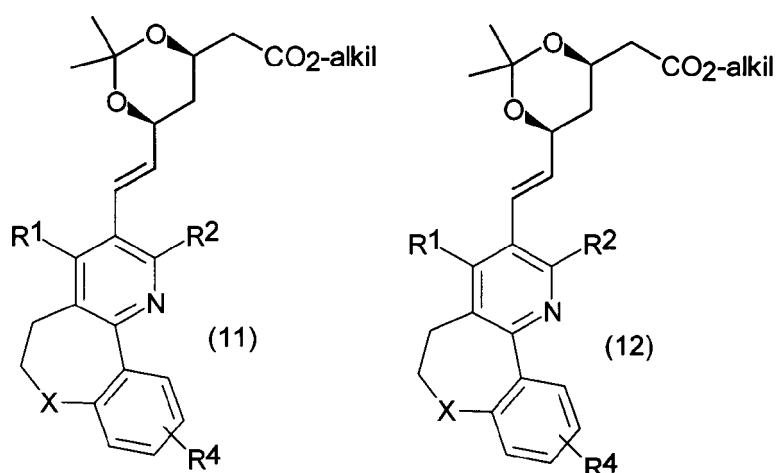
általános képlettel bírnak, amelyben X jelentése oxigén- vagy kénatom, vagy NR^7 általános képletű csoport, R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^9 és R^{10} jelentése az előzőekben meghatározott, Q jelentése



képletű, illetve általános képletű csoport, amelyekben R jelentése alkil-csoport, W jelentése aril-csoport, előnyösen fenil-csoport vagy alkil- vagy alkoxi-csoport.

A találmány szerinti köztes termékek tehát a következő



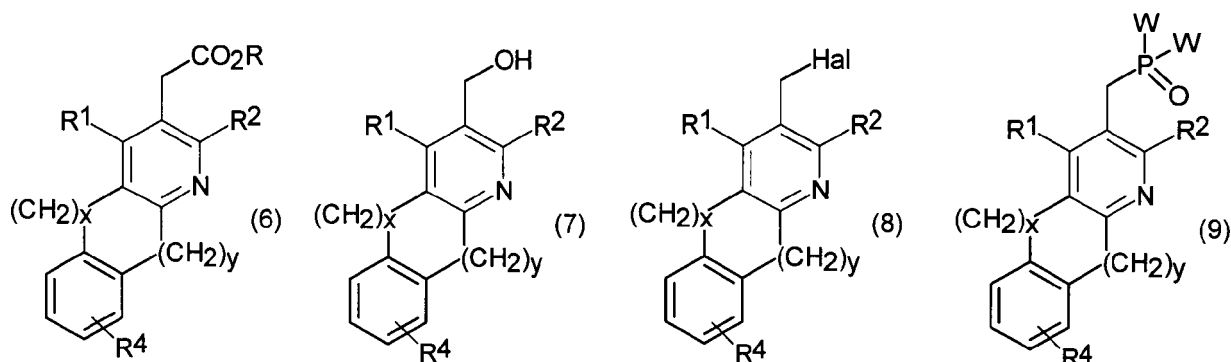


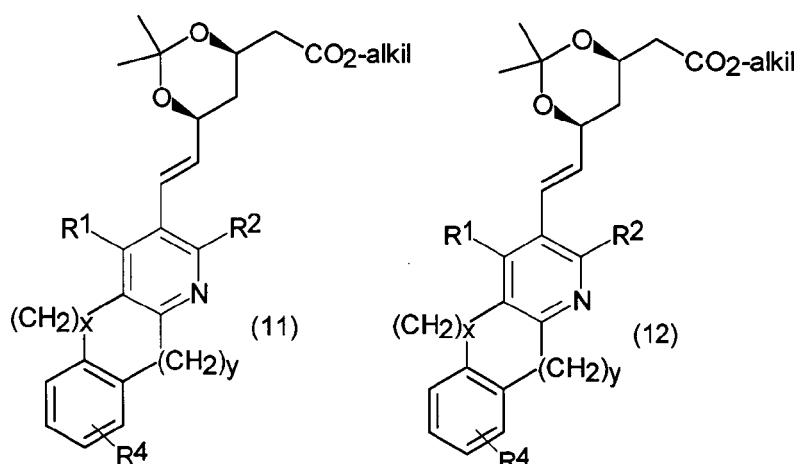
általános képletekkel bírnak, amelyekben R jelentése alkil-csoport, Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom, W jelentése előnyösen aril- vagy alkoxi-csoport, CO₂-alkil jelentése előnyösen CO₂-terc-butyl-csoport.

A (6), (7), (8), (9), (11) és/vagy (12) általános képletű vegyületek magukban foglalják az R⁹ és R¹⁰ szubsztituenseket.

A dihidroxisav HMG CoA kötő domén oldalláncokat tartalmazó vegyületeket előállíthatjuk homokirális formában, amely előnyös, vagy előállíthatjuk racém keverékeként (3S*, 5R*), és később rezolválhatjuk, hogy megkapjuk a 3S, 5R izomert.

Így a találmány szerinti köztes termékek a





általános képletekkel bírhatnak, amelyekben R jelentése alkil-csoport, Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom, W jelentése aril- vagy alkoxi-csoport, CO_2 -alkil jelentése előnyösen CO_2 -terc-butyl-csoport.

A dihidroxisav HMG CoA kötő domén oldalláncokat tartalmazó vegyületek előállíthatók homokirális formában, amely előnyös, vagy előállíthatók racém keverékeként ($3S^*$, $5R^*$), és később rezolválhatók, hogy megkapjuk a $3S$, $5R$ izomert.

A találmány szerinti vegyületek a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG CoA) redukáz inhibitorai és így hasznosak a koleszterin bioszintézis gátlásában és/vagy a trigliceridek csökkentésében hasonló módon, mint az atorvasztatin, pravasztatin, szimvasztatin, lovasztatin, cerivasztatin, viszasztatin (vagy roszuvasztatin) (Astra Zeneca ZD4522), fluvasztatin, itavasztatin (vagy pitavasztatin) és hasonló.

A találmány további tárgya egy gyógyszerkészítmény, amely legalább egy, találmány szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz egy gyógyszerészeti hordozóval vagy hígítóval együtt. A gyógyszerkészítmény kiszerelhető hagyományos szilárd vagy folyékony hordozók vagy hígítók, és a kívánt beadás módjá-

nak megfelelő gyógyszerészeti adalékanyagok alkalmazásával. A vegyületek beadhatók orális úton például tabletták, kapszulák, granulátumok vagy porok formájában, vagy bevezethetők parenterális úton injektálható készítmények formájában. Az ilyen dózisformák 0,1-1500 mg aktív anyagot tartalmaznak dózisonként a kezelésben való felhasználáshoz. A bevezetendő dózis függ az egyégsdózistól, a tünetektől, és a beteg korától és testtömegétől.

A találmány szerinti vegyületek hasonló módon vezethetők be, mint az ismert vegyületek, amelyeket javasoltak koleszterin bioszintézis gátlására, amilyenek a pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, viszasztatin (vagy roszuvasztatin), atorvasztatin, cerivasztatin, fluvasztatin, itavasztatin (vagy pita-vasztatin) és hasonló, emberekbe és emlős állatfajokba, például kutya- kba, macská- kba és hasonló- kba. Így a találmány szerinti vegyületek bevezethetők mintegy 0,1 mg és 500 mg közti mennyiségben egy egyszeri dózisban vagy egyedi dózisok formájában naponta 1-4 alkalommal előnyösen 0,2 mg és 100 mg között naponta, vagy késleltetett kibocsátású formában.

Az (I) általános képletű HMG CoA reduktáz inhibitorokat alkalmazhatjuk kombinálva minden más terápiás szerrel, amely hasznos a kombinációkban HMG CoA reduktáz inhibitorokkal.

Így amikor kívánatos, az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk kombinálva más szerekkel, például a következőkkel: egy vagy több hipolipidémiás szer vagy lipidcsökkentő szer, vagy lipid szer, vagy lipid módosító szer, és/vagy egy vagy több más típusú terápiás szer, ide értve a diabetesz elleni szereket, elhízás elleni szereket, magas vérnyomás elleni szereket,

vérlemezke aggregáció inhibitorokat, Alzheimer-kór elleni szereket, demencia elleni szereket, csontritkulás elleni szereket és/vagy hormonhelyettesítő terápiás szereket és/vagy más terápiás szereket, és/vagy más szív- és érrendszeri szereket (ezek között az angina elleni szereket, anti-aritmiás szereket, ateroszklerózis elleni szereket, gyulladásgátló szereket, vérlemezke elleni szereket, szívelégtelenség elleni szereket), rákellenes szereket, fertőzés elleni szereket, hormonhelyettesítő szereket, növekedési hormon szekretagógokat, szelektív androgén receptor modulátorokat, és/vagy más terápiás szereket, amelyek bevezethetők orálisan azonos dózisformában vagy külön orális dózisformában, vagy injekcióban.

A hipolipidémiás szerek vagy lipidcsökkentő szerek vagy más lipid szerek vagy lipid módosító szerek, amelyek adott esetben alkalmazhatók kombinációban a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekkel, magukban foglalhatnak 1, 2, 3 vagy több MTP inhibitorot, HMG CoA reduktáz inhibitorot, szkvalén szintetáz inhibitorot, PPAR α agonistát, PPAR kettős α/γ agonistát, PPAR δ agonistát, fibrinsav származékokat, ACAT inhibitorokat, lipoxigenáz inhibitorokat, koleszterin abszorpció inhibitorokat, csípóbél N^+ /epesav együttszállítás inhibitorokat, az LDL receptor aktivitás felülszabályozóit, koleszteril-észter transzfer fehérje inhibitorokat, epesav szeszkvesztránsokat és/vagy nikotinsavat és származékait.

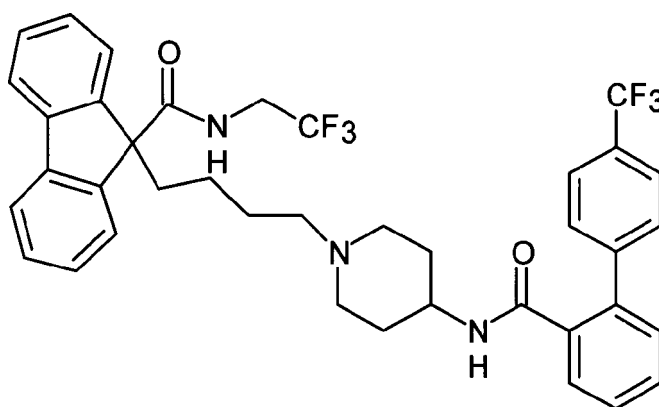
Az itt alkalmazott MTP inhibitorok között találhatók az 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; és 5,885,983 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadal-

makban, és a 09/175,180 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli bejelentésben, amelyet 1998. október 20-án nyújtottak be, és most 5,962,440 lajstromszámmal bír, ismertetett MTP inhibitorok. Előnyösek azok az MTP inhibitorok, amelyeket ezekben a szabadalmakban és bejelentésekben előnyösnek írnak le.

Az előzőekben leírt összes amerikai egyesült államokbeli szabadalom és bejelentés referenciaként épül be a jelen bejelentésbe.

A találmány szerint legelőnyösebben alkalmazható MTP inhibitorok azok az MTP inhibitorok, amelyek az 5,739,135; 5,712,279 és 5,760,246 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak ismertetnek.

Legelőnyösebb a



képletű 9-{4-[4-{[2-(2,2,2-trifluor-etoxi)-benzoil]-amino}-1-piperidil]-butil}-N-(2,2,2-trifluor-etil)-9H-fluoren-9-karboxamid MTP-inhibitor.

A hipolipidémiás szerek lehetnek HMG CoA reduktáz inhibitorok, amelyek magukban foglalják, a korlátozás szándéka nélkül, a mevasztatint és rokon vegyületeket, ahogyan ezek le vannak írva a 3,983,140 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, lovasztatint (mevinolin) és rokon vegyületeket, ahogyan

ezek le vannak írva a 4,231,938 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, pravasztatint és rokon vegyületeket, ahogyan ezek le vannak írva a 4,346,227 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, szimvasztatint és rokon vegyületeket, ahogyan ezek le vannak írva a 4,448,784 és 4,450,171 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban. További HMG CoA reduktáz inhibitorok, amelyek itt alkalmazhatók, lehetnek, a korlátozás szándéka nélkül, a fluvasztatin, amelyet az 5,354,772 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet, cerivasztatin, amelyet az 5,006,530 és 5,177,080 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak ismertetnek, atorvasztatin, amelyet a 4,681,893; 5,273,995; 5,385,929 és 5,686,104 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak ismertetnek, pitavasztatin [a Nissan/Sankyo niszvasztatinja (NK-104) vagy itavasztatin], amelyet az 5,011,930 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet, Shionogi-Astra/Zeneca roszuvasztatin [viszasztatin (ZD-4522)], amelyet az 5,260,440 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet, és rokon sztatin vegyületek, amelyeket az 5,763,675 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet, mevalonolakton származékok pirazol analógjai, ahogyan ismertetve vannak a 4,613,610 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, a mevalonolakton származékok indén analógjai, ahogyan ismertetve vannak a WO 86/03488 számú PCT közzétételi iratban, 6-[2-(szubsztituált pirrol-1-il)-alkil]-piran-2-onok és származékaik, ahogyan ismertetve vannak a 4,647,576 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, a Searle SC-45355

anyaga (egy 3-szubsztituált pentándionsav származék) diklór-acetátja, mevalonolakton imidazol analógjai, ahogyan ezek ismertetve vannak a WO 86/07054 számú PCT közzétételi iratban, 3-karboxi-2-hidroxi-propán-foszfonsav származékok, ahogyan ezek ismertetve vannak a 2,596,393 lajstromszámú francia szabadalomban, 2,3-diszubsztituált pirrol-, furán- és tiofén származékok, ahogyan ismertetve vannak a 0221025 számú európai szabadalmi bejelentésben, a mevalonolakton naftil analógjai, ahogyan ismertetve vannak a 4,686,237 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, oktahidronaftalinok, ahogyan ismertetve vannak a 4,499,289 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, mevinolin (lovasztatin) keto analógjai, ahogyan ismertetve vannak a 0,142,146 A2 számú európai szabadalmi bejelentésben, és kinolin és piridin származékok, ahogyan ismertetve vannak az 5,506,219 és 5,691,322 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban.

Ezen kívül a HMG CoA reduktáz gátlásában hasznos foszfinsav vegyületeket ismertet a 2205837 lajstromszámú brit szabadalom, amelyek alkalmasak itteni alkalmazásra.

Az itteni alkalmazásra megfelelő szkvalén szintetáz inhibitorok lehetnek, a korlátozás szándéka nélkül, az α -foszfono-szulfonátok, ahogyan ismertetve vannak az 5,712,396 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, azok a vegyületek, amelyeket Biller és munkatársai közleménye ismertet [J. Med. Chem. 31(10), 1869-1871 (1988)], ide értve az izoprenoid (foszfinil-metil) foszfonátokat és más ismert szkvalén szintetáz inhibitorokat, például olyanokat, amelyek ismertetve vannak a

4,871,721 és 4,924,024 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban és a következő közleményben: Biller S. A., Neuenschwander K., Ponpipom M. M. és Poulter C. D.: Current Pharmaceutical Design 2, 1-40 (1996).

Ezen kívül további, itteni alkalmazáshoz alkalmas szkvalén szintetáz inhibitorok lehetnek a terpenoid pirofoszfátok, amelyek Ortiz de Montellano P. és munkatársai közleményében vannak ismertetve [J. Med. Chem. 20, 243-249 (1977)], a farnezil difoszfát A analóg és preszkvalén pirofoszfát (PSQ-PP) analógok, ahogyan ismertetve vannak Corey és Volante közleményében [J. Am. Chem. Soc. 98, 1291-1293 (1976)], foszfinil-foszfónatok, amelyekről McClard R. W. és munkatársai számolnak be [J.A.C.S. 109, 5544 (1987)], és ciklopropánok, amelyekről Capson T.L. számol be [Ph.D. disszertáció, 1987. június, Utah Egyetem Orvosi Kémiai Részlege (Dept. Med. Chem, U. of Utah), Kivonat, Tartalomjegyzék, 16, 17, 40-43, 48-51. oldalak, Összefoglalás].

Az itteni felhasználásra alkalmas további hipolipidémiás szerek lehetnek, a korlátozás szándéka nélkül, a fibrinsav származékok, amelyenek a fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, klinofibrát és hasonló, probukol és rokon vegyületek, ahogyan ismertetve vannak a 3,674,836 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban; ezek közül a probukol és a gemfibrozil az előnyösek; epesav szekvesztánsok, mint a kolesztiramin, kolesztipol és DEAE Sephadex (Secholex, Policexid), továbbá kolesztagél (Sankyo/Geltex) és lipostabil (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (egy N-szubsztituált etanol-amin származék), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipsztatin

(THL), isztigmasztanil-foszforil-kolin (SPC, Roche), aminociklo-dextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulén származék), melinamid (Sumimoto), Sandoz 58-035, az American Cyanamid CL-277,082 és CL-283,546 anyagai (diszubsztituált karbamid származékok), nikotinsav (niacin), acipimox, acifran, neomicin, p-amino-szalicilsav, aszpirin, poli(diallil-metil-amin) származékok, ahogyan ismertetve vannak a 4,759,923 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, kvaterner amin-poli(diallil-dimetil-ammónium-klorid) és jonének, ahogyan ismertetve vannak a 4,027,009 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, és más ismert szérum koleszterint csökkentő szerek.

A más, hipolipidémiás szer lehet egy ACAT inhibitor (amelynek atheroszklerózis elleni aktivitása is van), ahogyan ezek ismertetve vannak a következő szakcikkekben: Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); Nicolosi és munkatársai: "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters (A C1-1011 ACAT inhibitor hatékony az aortás zsír csík terület megelőzésében és visszafejlesztésében hörcsögökben), Atherosclerosis (Shannon, Írország) 137(1), 77-85 (1998); Ghiselli Giancarlo: "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100 containing lipoproteins" (Az FCE 27667 farmakológiai profilja: egy új ACAT inhibitor hatékony hipolipidémiás aktivitással, amelyet az ApoB100-tartalmú lipoprotein májbeli kiválasztásának szelektív visszaszorítása közve-



tít), Cardiovasc. Drug Rev. 16(1), 16-30 (1998); Smith C. és munkatársai: "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenyl-imidazole ACAT inhibitor" (RP 73163: egy biológiailag hozzáférhető alkil-szulfinil-difenil-imidazol ACAT inhibitor), Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1), 47-50 (1996); Krause és munkatársai "ACAT inhibitors: physiologic mechanism for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals" (ACAT inhibitorok: fiziológiai mechanizmusok hipolipidémiás és ateroszklerózis ellenes aktivitásokhoz kísérleti állatokban), kiadó: Ruffolo Robert R. Jr; Hollinger Manfred A.: Inflammation: Mediators Pathways, 173-98., kiadó: CRC, Boca Raton, Florida (1995); Sliskovic és munkatársai: "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents" (ACAT inhibitorok: lehetséges ateroszklerózis elleni szerek), Curr. Med. Chem. 1(3), 204-25 (1994); Stout és munkatársai: "Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol-O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl) methyl] ureas with enhanced hypocholesterolemic activity (Az acil-CoA: koleszterin O-acil transzferáz (ACAT) inhibitorai, mint hipokoleszterolémiás szerek. 6. Az első vízoldható ACAT inhibitor lipid-szabályozó aktivitással. Az acil-CoA: koleszterin acil-transzferáz (ACAT) inhibitorai. 7. Szubsztituált N-fenil-N'[(1-fenil-ciklopentil)-metil]-karbamidok sorozatainak kifejlesztése fokozott hipokoleszterolémiás aktivitással), Chemtracts:

Org.Chem. 8(6), 359-62 (1995); vagy TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd), valamint F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 és YIC-C8-434.

A hipolipidémiás szer lehet az LD2 receptor aktivitás felül-szabályozója, mint az MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.) és LY295427 (Eli Lilly).

A hiperlipidémiás szer lehet egy koleszterin abszorpció inhibitor, előnyösen a Schering-Plough SCH48461 anyaga (ezetimibe), valamint azok az anyagok, amelyek a következő köz-leményekben vannak ismertetve: Atherosclerosis 115, 45-63 (1995); és J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

A más lipid szer vagy lipidmódosító szer lehet egy koleszteril-transzfer fehérje inhibitor (CETP), amilyen például a Pfizer CP-529,414 vegyülete, vagy lehet egy olyan szer, ame-lyet a WO 00/38722 számú PCT közzétételi irat és az EP 818448 számú (Bayer) és EP 992496 számú európai szabadalmi iratok is-mertetnek, továbbá lehet a Pharmacia SC-744 és SC-795 vegyülete, valamint a CETi-1 és JTT-705.

A hipolipidémiás szer lehet egy csípőből N^+ /epesav együtt-szállítási inhibitor, amely például le van írva a következő köz-leményben: Drugs of the Future 24, 425-430 (1999).

Az ATP citrát liáz inhibitor, amely alkalmazható a találmány szerinti kombinációban, lehet például olyan, amely ismertetve van az 5,447,954 lajstromszámú amerikai egyesület államokbeli szabadalomban.

A más lipid szerek magukban foglalnak egy fitoösztrogén ve-gyületet is, például olyant, amelyet a WO 00/30665 számú PCT



közzétételi irat ismertet, ezek közé értve az izolált szójabab fehérvét, szójafehérje koncentrátumot vagy szójalisztet, valamint valamilyen izoflavont, amilyen például a genisztein, daidzein, glicitein, vagy equol, vagy a fitoszterolok, fitoszتانول vagy tokotrienol, amint ezt a WO 00/015201 számú PCT közzétételi irat ismerteti;

egy béta-laktám koleszterin abszorpció inhibitor, mint amilyen az EP 675714 számú európai szabadalmi irat ismertet;

egy HDL felülszabályozót, mint egy LXR agonistát, PPAR α agonistát és/vagy FXR agonistát;

egy α -glükózidáz inhibitor, aldóz reduktáz inhibitor és/vagy LDL katabolizmus promótert, mint amilyenek ismertettek vannak az EP 1022272 számú német szabadalmi iratban;

egy nátrium-proton csere inhibitor, amelyek például ismertettek vannak a DE 19622222 számú német szabadalmi iratban;

egy LDL receptor induktort vagy egy szteroid glikozidot, amilyenek például ismertettek vannak az 5,698,527 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli és GB 2304106 lajstromszámú nagybritanniai szabadalomban;

egy antioxidáns, mint béta karotint, aszkorbinsavat, α -tokoferolt vagy retinolt, ahogyan az ismertette van a WO 94/15592 számú PCT közzétételi iratban, valamint C vitamint és egy anti-homocisztein szer, mint folsavat, folátot, B6 vitamint, B12 vitamint és E vitamint;

izoniazidot, amint ez ismertette van a WO 97/35576 számú PCT közzétételi iratban;

egy koleszterin abszorpció inhibitor, egy HMG CoA szintetáz

inhibitort, vagy egy lanoszterin demetiláz inhibitort, amint ez ismertette van a WO 97/48701 számú PCT közzétételi iratban;

egy PPAR δ agonistát diszlipidémia kezelésére;

vagy egy szterin szabályozó elemet, amely köti az I. fehérjét (SREBP-1), amint ez ismertette van a WO 00/050574 számú PCT közzétételi iratban, például egy szfingolipidet, mint keramidot, vagy semleges szfingomielinázt (N-SMázt) vagy ennek fragmentumait.

Az előnyös hipolipidémiás szerek a pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, fluvasztatin, cerivasztatin, pitavasztatin és roszuvasztatin, továbbá niacin és/vagy kolesztragél.

Az előzőekben említett amerikai egyesült államokbeli szabadalmak referenciaként épülnek be a jelen bejelentésbe. Az alkalmazott mennyiségek és adagok olyanok, amelyek az "Orvosi Asztal Utalások" [Physician's Desk Reference (PDR)] szakkönyvben és/vagy más módon ismeretesek a szakterületen.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket olyan tömegarányban alkalmazhatjuk a hipolipidémiás szerhez (ha van jelen), amely az mintegy 500:1 és mintegy 1:500 közti, előnyösen a 100:1 és 1:100 közti tartományban van.

A bevezetett dózist gondosan kell beállítani a beteg kora, testtömege és állapota szerint, továbbá a beadás útja, a dózisforma, időrend és a kívánt eredmény szerint.

A hipolipidémiás szer és más lipid szerek vagy lipid módosító szerek adagolásai és kisserelése olyanok, ahogyan ezek ismertette vannak a különböző, előzőekben tárgyalt szabadalmakban és bejelentésekben.



A más adagolások és kiszerezések a további alkalmazandó hipolipidémiás szerekhez vagy más lipid szerekhez vagy lipid módosító szerekhez, ahol alkalmazhatók, úgy lehetnek beállítva, ahogyan ez ismertetve van a Physician's Desk Reference legutóbbi kiadásában.

Az orális bevezetéshez kielégítő eredmény kapható az MTP inhibitort a mintegy 0,01 mg és mintegy 500 mg közti, előnyösen mintegy 0,1 mg és mintegy 100 mg közti tartományban levő mennyiségben alkalmazva naponta 1-4 alkalommal.

Egy előnyös orális dózisforma, mint például tabletta vagy kapszula, az MTP inhibitort mintegy 1 mg és mintegy 500 mg közötti, előnyösen mintegy 2 mg és mintegy 400 mg közötti és még előnyösebben mintegy 5 mg és mintegy 250 mg közötti mennyiségben tartalmazza, naponta 1-4 alkalommal beadva.

Az orális beadásnál kielégítő eredmény érhető el egy HMG CoA reduktáz inhibitort, például pravasztatint, lovasztatint, szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint vagy cerivasztatint alkalmazva olyan dózisokban, amelyeket a Physician's Desk Reference javasol, vagyis a mintegy 1 mg és mintegy 2000 mg közötti, előnyösen mintegy 4 mg és mintegy 200 mg közötti tartományban levő mennyiségeket alkalmazva.

A szkvalén szintetáz inhibitorokat olyan dózisokban alkalmazhatjuk, amelyekben az anyag mennyisége a mintegy 10 mg és mintegy 2000 mg közötti, előnyösen a mintegy 25 mg és mintegy 200 mg közötti tartományban van.

Egy előnyös dózisforma, mint tabletta vagy kapszula, olyan mennyiségben tartalmaz HMG CoA reduktáz inhibitort, amely mint-

egy 0,1 és mintegy 100 mg közti, előnyösen mintegy 5 mg és mintegy 80 mg közti, és még előnyösebben mintegy 10 mg és 40 mg közti tartományban van.

Egy előnyös orális dózisforma, mint tablettá vagy kapszula, olyan mennyiségben tartalmaz szkvalén szintetáz inhibitor, amely a mintegy 10 mg és mintegy 500 mg közti, előnyösen mintegy 25 mg és mintegy 200 mg közti tartományban van.

Az ateroszklerózis ellenes szer lehet egy lipoxigenáz inhibitor, ide értve egy 15-lipoxigenáz (15-LO) inhibitor, amilyenek például a benzimidazol származékok, amelyek ismertettek vannak a WO 97/12615 számú PCT közzétételi iratban; 15-LO inhibitorok, amelyek ismertettek vannak a WO 97/12613 számú PCT közzétételi iratban, izotiazolonok, amelyek ismertettek vannak a WO 96/38144 számú PCT közzétételi iratban, és 15-LO inhibitorok, amelyek ismertettek vannak a következő közleményekben: Sendobry és munkatársai: "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties (Étrend által indukált ateroszklerózis gyengítése nyulakban nagyon szelektív 15-lipoxigenáz inhibitorokkal, amelyekből hiányoznak a szignifikáns antioxidáns tulajdonságok), Brit. J. Pharmacology 120, 1199-1206 (1997); és Cornicelli és munkatársai: "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease" (15-lipoxigenáz és gátlása: egy új terápiás célpont vaszkuláris betegséghez), Current Pharmaceutical Design 5, 11-20 (1999).

Az (I) általános képletű vegyületek és a hipolipidémiás szerek alkalmazhatók együtt ugyanazon orális dózisformában, de al-



kalmazhatók egyidejűleg külön-külön orális dózisformában is.

Az előzőekben leírt kompozíciók bevezethetők az előzőekben leírt dózisformákban egyetlen dózisban vagy osztott dózisokban naponta 1-4 alkalommal. Ajánlatos, ha egy beteg alacsony dózis-kombinációval kezd és fokozatosan halad előre egy nagyobb dózis-kombinációhoz.

A diabetesz elleni szer, amelyet kívánt esetben az (I) általános képletű HMG CoA reduktáz inhibitorral kombinálva alkalmazunk, lehet 1, 2, 3 vagy több diabetesz elleni szer vagy antihiperglikémiás szer, ide értve az inzulin szekretagógokat vagy inzulin érzékenyítőket, amelyek magukban foglalhatnak biguanidokat, szulfonil-karbamidokat, aldóz reduktáz inhibitorokat, PPAR γ agonistákat, például tiazolidin-dionokat, PPAR α agonistákat (például fibrinsav származékokat), PPAR δ antagonistákat vagy agonistákat, α P2 inhibitorokat, PPAR α/γ ket-tős agonistákat, dipeptidil-peptidáz (IV) (DP4) inhibitorokat, SGLT2 inhibitorokat, glikogén foszforiláz inhibitorokat, és/vagy meglitidineket, valamint inzulint és/vagy glukagon-szerű peptid-1-et (GLP-1), és /vagy PTP-1B inhibitort (fehérje tirozin foszfatáz-1B inhibitort).

A diabetesz elleni szerek lehetnek orális antihiperglikémiás szerek, előnyösen biguanidok, mint metformin vagy fenformin vagy sóik, előnyösen metformin.HCl.

Amikor a diabetesz elleni szer egy biguanid, az (I) általános képletű vegyületeket olyan tömegarányban alkalmazhatjuk a biguanidhoz viszonyítva, amely a mintegy 0,01:1 és mintegy 100:1 közti, előnyösen a mintegy 0,1:1 és mintegy 5:1 közti tartomány-

ban van.

A diabetesz elleni szer előnyösen lehet egy szulfonil-karbamid, mint gliburid (amely glibenklamidként is ismeretes), glimepirid (amely a 4,379,785 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban van ismertetve), glipizid, gliklazid vagy klórpropamid; más ismert szulfonil-karbamidok vagy más antihiperglikémiás szerek, amelyek a β -sejtek ATP-függő csatornáján működnek, közül előnyösek a gliburid és glipizid, amelyeket ugyanazon vagy külön orális dózisformában vezethetünk be.

Az (I) általános képletű vegyületeket olyan tömegarányban alkalmazhatjuk a szulfonil-karbamidhoz viszonyítva, amely a mintegy 0,01:1 és mintegy 100:1 közti, előnyösen a mintegy 0,2:1 és mintegy 10:1 közti tartományban van.

Az orális diabetesz elleni szer lehet egy glükózidáz inhibitor is, mint az akarbóz (amelyet a 4,904,769 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet) vagy a miglitol (amelyet a 4,639,436 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet), amelyeket ugyanazon vagy eltérő orális dózisformában vezethetünk be.

Az (I) általános képletű vegyületeket olyan tömegarányban alkalmazhatjuk a glükózidáz inhibitorhoz viszonyítva, amely a mintegy 0,01:1 és mintegy 100:1 közti, előnyösen a mintegy 0,05:1 és mintegy 50:1 közti tartományban van.

Az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk kombinációban egy PPAR γ agonistával, amilyen a tiazolidin-dion orális diabetesz elleni szer, vagy más inzulin érzékenyítővel (amelynek inzulin érzékenyítő hatása van NIDDM betegekben), mint a

troglitazon (a Warner Lambert cég rezulinja, amely a 4,572,912 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban van ismertetve), roziglitazon (SKB), pioglitazon (Takeda), Mitsubishi MCC-555 anyaga (amely az 5,594,016 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban van ismertetve), a Glaxo-Wellcome GL-262570 anyaga, englitazon (CP-68722, Pfizer) vagy darglitazon (CP-86325, Pfizer), izaglitazon (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), vagy YM-440 (Yamanouchi); előnyös a roziglitazon és pioglitazon.

Az (I) általános képletű vegyületeket olyan tömegarányban alkalmazhatjuk a tiazolidin-dionhoz viszonyítva, amely a mintegy 0,01:1 és mintegy 100:1 közti, előnyösen a mintegy 0,05:1 és mintegy 10:1 közti tartományban van.

A szulfonil-karbamid és a PPAR γ agonista kevesebb, mint mintegy 150 mg orális diabetesz elleni szer mennyiségben épülhet be egy egyedi tablettába az (I) általános képletű vegyületekkel.

Az (I) általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk kombinációban egy antihiperglikémiás szerrel is, amilyen az inzulin, vagy glukagon-szerű peptid-1 (GLP-1), vagy utánpótlókkal, amilyen a GLP-1 (1-36) amid, GLP-1 (7-36) amid, GLP-1 (7-37) [amelyeket az 5,614,492 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom (Habener) ismertet, és amelyek referenciaként épülnek be a jelen bejelentésbe], valamint az AC2993 (Amylen) és LY-315902 (Lilly), amelyeket bevezethetünk injekcióval, intranazálisan, inhalálással, transzdermálisan vagy szájüregi készülékek révén.

Amikor jelen vannak, a metformint, a szulfonil-karbamidokat,

amilyenek a gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klórpropamid és gliklazid, és a glükózidáz inhibitorokat, amilyen az akarbóz vagy miglitol, vagy az inzulint (injektálható, tüdőben alkalmazható, bukkális vagy orális) olyan készítményekben alkalmazhatjuk, amelyeket az előzőekben leírtunk, és olyan mennyiségekben és adagolás mellett, amelyet a Physician's Desk Reference (PDR) orvosi tanácsadó füzet jelez.

Amikor van jelen metformin vagy sói, ezt mintegy 500 és mintegy 2000 mg/nap közti mennyiségben alkalmazhatjuk, és ezt egy adagban vezethetjük be, vagy naponta egy-négy osztott dózisban.

Amikor van jelen PPAR diabetesz elleni szer, ezt a mintegy 0,01 és mintegy 2000 mg/nap közti mennyiségben alkalmazhatjuk, és ezt egy adagban vezethetjük be, vagy naponta egy-négy osztott dózisban.

Amikor van jelen inzulin, ezt olyan készítményekben, mennyiségekben és adagokban alkalmazhatjuk, ahogyan ezt az említett Physician's Desk Reference jelzi.

Amikor vannak jelen GLP-1 peptidek vagy utánpótlók, ezeket bevezethetjük orális, bukkális készítményekben, orron át bevezetve vagy parenterálisan, ahogyan ezt az 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 és 5,631,224 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak leírják; ezek referenciaként épülnek be a jelen bejelentésbe.

A diabetesz elleni szerek lehetnek PPAR módosítók, mint a PPAR α/γ kettős agonisták, mint az AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), valamint azok az anyagok, amelyeket Murakami és munkatársai ismertetnek [A Novel



Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats" (Egy új inzulin érzékenyítő úgy hat, mint ko-ligandum peroxiszm burjánzáshoz aktivált alfa (PPAR alfa) és PPAR gamma receptor. Hatás PPAR alfa aktiválásra rendellenes lipid metabolizmusnál Zucker zsíros patkányok májában), Diabetes 47, 1841-1847 (1998)], és amelyek a 09/664,598 számú amerikai egyesült államokbeli bejelentésben is ismertetnek (benyújtva 1999. szeptember 18-án; ügyvivői aktaszám LA29), ezek leírása referenciaként épül be a jelen bejelentésbe; itt olyan adagolást alkalmaznak, ahogyan ezekben a közleményekben leírják. Előnyösek azok a vegyületek, amelyeket ezekben előnyösnek jelölnek.

A diabetesz elleni szer lehet egy SGLT2 inhibitor, például olyan, amely a 09/679,027 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli bejelentésben ismertetve van, amelyet 2000. október 4-én nyújtottak be (ügyvivői aktaszám: LA49), olyan adagolást alkalmazva, amelyet itt leírnak. Előnyösnek tartjuk azokat a vegyületeket, amelyeket a nevezett bejelentésben előnyösnek jelölnek.

A diabetesz elleni vegyület lehet egy aP2 inhibitor, mint amelyet leírnak a 09/391,053 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, amelyet 1999. szeptember 7-én nyújtottak be, és a 09/519,079 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben, amelyet 2000. március 6-án nyújtottak be (ügyvivői aktaszám LA27), olyan adagolást alkalmazva, amelyet ezekben leírnak. Előnyösek azok a vegyületek, amelyeket

ezekben a bejelentésekben előnyösnek jelölnek.

A diabetesz elleni szer lehet egy DP4 inhibitor, például olyan, amelyet 09/788,173 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli bejelentésben ismertetnek (benyújtva 2001 február 16-án; ügyvivői aktaszám: LA50), továbbá a WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG) számú PCT közzétételi iratokban ismertetnek; az NVP-DPP728A [1-{{2-[(5-ciano-piridin-2-il)-amino]-etil}-amino]-acetil}-2-ciano-(S)-pirrolidin] (Novartis) (előnyös vegyület), amint ez ismertetve van Hughes és munkatársai közleményében: Biochemistry 38(36), 11597-11603 (1999); a TSL-225 (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-3-karbonsav), amint ez ismertetve van Yamada és munkatársai közleményében: Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8, 1537-1540; a 2-ciano-pirrolididek és 4-ciano-pirrolididek, amint ezt Ashworth és munkatársai leírják: Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6(22), 1163-1166 és 2745-2748 (1996), olyan adagolást alkalmazva, amely ezekben a referenciákban le van írva.

A meglitidinek, amelyeket adott esetben kombinációban alkalmazhatunk a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekkel, lehetnek a repaglinid vagy starlix (Novartis), nateglinid (Novartis) vagy KAD1229 (PF/Kissei), amelyek közül a repaglinid az előnyös.

A diabetesz elleni vegyület lehet egy melanokortin receptor agonista, mint a spiropiperidin, amint ez ismertetve van a WO 99/64002 számú PCT közzétételi iratban.

Az (I) általános képletű HMG CoA reduktáz inhibitor tömegaránya a meglitidinhez, PPAR módosítóhoz, mint a PPAR γ agonis-

tához, PPAR α agonistához, PPAR δ agonistához vagy antagonistához, PPAR α/β kettős agonistához, aP2 inhibitorhoz, DP4 inhibitorhoz vagy SGLT2 inhibitorhoz vagy más diabetesz elleni szerhez, a mintegy 0,01:1 és mintegy 100:1 közti, előnyösen a mintegy 0,05:1 és mintegy 10:1 közti tartományban lehet.

A más típusú terápiás szer, amely adott esetben alkalmazható az (I) általános képletű HMG CoA reduktáz inhibitorokkal együtt, lehet 1, 2, 3 vagy több elhízás elleni szer, ide értve egy béta-3 adrenerg agonistát, lipáz inhibitort, szerotonin (és dopamin) újrafelvétel inhibitort, aP2 inhibitort, tiroid receptor-béta gyógyszert, PTB-1B inhibitort, étvágycsökkentő szert, PPAR módosítót, ide értve a PPAR γ antagonistákat, PPAR α agonistákat, PPAR δ agonistákat, CCKA agonistát, leptin inhibitort, mint egy leptin receptor aktivátort, egy neuropeptid Y antagonistát, melanokortin-4-receptor (MC4R) agonistát, zsírsav oxidáció túl szabályozót vagy induktort [amilyen például famoxin (Genset)].

A béta-3 adrenerg agonista, amely adott esetben alkalmazható egy (I) általános képletű vegyülettel kombinálva, lehet az AJ677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), vagy CP331648 (Pfizer), vagy más ismert béta-3 agonista, ahogyan ezek ismertetve vannak az 5,541,204; 5,776,615; 5,491,134; 5,776,983 és 5,488,064 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban; ezek közül az AJ9677, L750,355 és CP 331648 az előnyösek.

A neuropeptid Y antagonisták, amelyek adott esetben alkalmazhatók az (I) általános képletű vegyületekkel kombinálva, magukban foglalják azokat a vegyületeket, amelyek a WO 01/13917 számú (BMS) és WO 01/14376 számú CB(Banyu) PCT közzétételi ira-

tokban és a 6,218,408 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban (Synaptic) vannak leírva.

A lipáz inhibitorok, amelyek adott esetben kombinációban alkalmazhatók egy (I) általános képletű vegyülettel, lehetnek az orlistat és ATL-962 (Alizyme); az előnyös az orlistat.

A szerotonin (és dopamin) újrafelvétel inhibitorok, amelyek adott esetben kombinációban alkalmazhatók egy (I) általános képletű vegyülettel, lehetnek a szibutramin, topiramát (Johnson & Johnson) vagy axokin (Regeneron); előnyösek a szibutramin és topiramát.

A tiroid receptor-béta vegyületek, amelyek adott esetben kombinációban alkalmazhatók egy (I) általános képletű vegyülettel, lehetnek tiroid receptor ligandumok, ahogyan ismertetve vannak a WO 97/21993 számú PCT közzétételi iratban (U. Cal SF), WO 99/00353 számú PCT közzétételi iratban (KaroBio) és GB 98/284425 számú brit szabadalmi iratban (KaroBio), valamint a 60/183,223 számú amerikai egyesült államokbeli ideiglenes szabadalmi bejelentésben (benyújtva 2000. február 17-én); a KaroBio cég vegyületei, valamint az előzőekben említett amerikai egyesült államokbeli ideiglenes bejelentés vegyületei az előnyösek.

Az étvágycsökkentő szer, amelyet adott esetben alkalmazható az (I) általános képletű vegyületekkel kombinálva, lehet a dexamfetamin, fentermin, fenilpropanolamin vagy mazindol, ahol a dexamfetamin az előnyös.

A CCKA agonisták, amelyek itt alkalmazhatók, magukban foglalják a Glaxo-SmithKline GI-181,771 és a Sanofi SR146,131 vegyületeit.

A PTP-1B inhibitor, amely lehet elhízás ellenes és/vagy diabetesz elleni szer, magában foglalja azokat a vegyületeket, amelyek a WO 99/585521, WO 99/58518, WO 99/58522 és WO 99/61435 számú PCT közzétételi iratokban vannak ismertetve.

Az alkalmazott elhízás elleni szerek lehetnek a Pfizer P57 vagy CP-644,673 számú vegyületei (licencszerződéssel a Phytopharmtól).

Az előzőekben leírt különböző elhízás ellenes szerek alkalmazhatók ugyanazon dózisformában az (I) általános képletű vegyületekkel, vagy eltérő dózisformákban, de olyan dózisokban és adagolási rendekben, amelyek a szakterületen általánosan ismertek vagy a PDR-ben ismertetve vannak.

A magas vérnyomás elleni szerek, amelyek kombinálva alkalmazhatók a találmány szerinti HMG CoA reduktáz inhibitorokkal, magukban foglalják az ACE inhibitorokat, angiotenzin II receptor antagonistákat, NEP inhibitorokat, például kandoxatrilt, NEP/ACE inhibitorokat, valamint kalcium csatorna blokkolókat (mint a verapamil és amlodipin bezilát), T csatorna kalcium antagonistákat (mint a mibefradil), β -adrenerg blokkolókat, diuretikumokat, α -adrenerg blokkolókat (mint a doxazoszin mezilát és terazoszin.HCl), kettős működésű receptor antagonistákat [dual action receptor antagonists (DARA)], szívelégtelenség gyógyszereit, mint a digoxint, és más típusú magas vérnyomás elleni szereket.

Az angiotenzin átalakító enzim inhibitor, amely itt alkalmazható, magában foglalja azokat, amelyek egy merkaptó (-S-) részt tartalmaznak, amilyenek a szubsztituált prolin származékok, mint

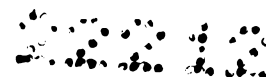
például bármelyik, amely a 4,046,889 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban van ismertetve (Ondetti és munkatársai, ahogyan az előzőekben említettük), amelyek közül a kaptopril, vagyis 1-[(2S)-3-merkaptó-2-metil-propionil]-L-prolin az előnyös, előnyösek továbbá a szubsztituált prolinok merkaptó-acil származékai, mint például azok bármelyike, amelyek ismertetve vannak a 4,316,906 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban; a zofenopril az előnyös.

A merkaptó-tartalmú ACE inhibitorokra, amelyeket itt alkalmazhatunk, további példák lehetnek a rentiapril (fentiapril; Santen), amely le van írva a következő közleményben: Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10, 131, (1983), valamint a pivopril és az YS980.

Angiotenzin átalakító enzim inhibitorokra, amelyek itt alkalmazhatók, további példák lehetnek a 4,374,829 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban ismertetett, előzőekben már említett vegyületek, köztük az N-(1-etoxi-karbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-L-prolinnal, vagyis enalaprillal, amely előnyös; foszfonáttal szubsztituált amino- vagy iminosavak vagy sók, amelyek ismertetve vannak a 4,452,790 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, köztük az (S)-1-[6-amino-2-([hidroxil-4-(fenil-butil)-foszfinil]-oxi)-1-oxo-hexil]-L-prolinnal (vagyis ceronaprillal), amely előnyös, foszfinil-alkanoil-prolinok, amelyek a 4,168,267 lajstromszámú, előzőekben említett amerikai egyesült államokbeli szabadalomban vannak ismertetve foszinoprillal, amely előnyös, a foszfinil-alkanoillal szubsztituált prolinok bármelyike, ahogyan ismer-

tetve van a 4,337,201 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban, és a foszfonamidátok, amelyek az előzőekben tárgyalt 4,432,971 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban vannak ismertetve.

Az ACE inhibitorokra, amelyeket itt alkalmazhatunk, példák lehetnek a Beecham BRL 36,378 vegyülete, ahogyan ismertetve van a 80822 és 60668 számú európai szabadalmi bejelentésekben; a Chugai MC-838 vegyülete, amint ismertetve van a Chemical Abstract 102: 72588v helyen és a Jap. J. Pharmacol. 40, 373 (1986) cikkben; a Ciba-Geigy CGS 14824 vegyülete, vagyis 3-([1-etoxi-karbonil-3-fenil-(1S)-propil]-amino)-2,3,4,5,-tetrahidro-2-oxo-(3S)-benzazepin-1-ecetsav.HCl, amelyet a 2103614 lajstromszámú egyesült királyságbeli szabadalom ismertet, és a CGS 16,617 vegyülete, vagyis 3(S)-{[(1S)-5-amino-1-karboxi-pentil]-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazapin-etánsav, amelyet a 4,473,575 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismertet; cetapril [alacepril (Dainippon)], amelyet az alábbi szakközlemények ismertetnek: Eur. Therap. Res. 39, 671 (1986) és 40, 543 (1986); ramipril (Hoechst), amelyet a 79-022 lajstromszámú európai szabadalom és a Curr. Ther. Res. 40, 74 (1986) szakcikk ismertet; RU 44570 (Hoechst), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: Arzneimittelforschung 34, 1254 (1985); cilazapril (Hoffman-LaRoche), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: J. Cardiovasc. Pharmacol. 9, 39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-La Roche), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: J. FEBS Lett. 165, 201 (1984); lizinopril (Merck), indalapril (delapril), amelyet a 4,385,051 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli



szabadalom ismertet; indalapril (Schering), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, 643-655 (1983), spirapril (Schering), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: Acta Pharmacol. Toxicol. 59 (5. szupplementum), 173 (1986); perindopril (Servier), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: Eur. J. Clin. Pharmacol. 31, 519 (1987); kvinapril (quinapril) (Warner-Lambert), amelyet a 4,344,949 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet; CI925 (Warner Lambert), vagyis $\{[3S-\{2[R(*)]R(*)\}]3R(*)\}-2-[2-\{[1-(\text{etoxi-karbonil})-3\text{-fenil-propil}]-\text{amino}\}-1\text{-oxo-propil}]-1,2,3,4\text{-tetrahidro-6,7-di-metoxi-3-izokinolin-karbonsav hidroklorid}$, amelyet a következő szakcikk ismertet: Pharmacologist 26, 243-266 (1984); WY 44221 (Wyeth), amelyet az alábbi szakcikk ismertet: J. Med. Chem. 26, 394 (1983).

Az előnyös ACE inhibitorok a kaptopril, foszinopril, enalapril, lizinopril, kvinapril, benazepril, fentiapril, ramina-pril és moexipril.

NEP/ACE inhibitorok is alkalmazhatók itt, amennyiben ezeknek semleges endopeptidáz (NEP) inhibitor aktivitásuk és angiotenzin átalakító enzim (ACE) inhibitor aktivitásuk van. Az itteni felhasználásra megfelelő NEP/ACE inhibitorokra példák lehetnek azok, amelyek a következő szabadalmakban és szabadalmi bejelentésekben vannak ismertetve: 5,362,727; 5,366,973; 5,225,401; 4,722,810; 5,223,516; 4,749,688; 5,552,397; 5,504,080; 5,612,359; 5,525,723 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmak; 0599,444; 0481,522; 0599,444; 0595,610; 0534363A2; 534,396, 534,492 és 062967A2 számú európai szabadalmi bejelenté-

sek.

Előnyösek azok a NEP/ACE inhibitorok és adagolások, amelyek az előzőekben bemutatott szabadalmakban és szabadalmi bejelentésekben előnyöseknek jeleznek; ezek közül az amerikai egyesült államokbeli szabadalmak referenciaként épülnek be a jelen bejelentésbe; a legelőnyösebbek az omapatrilat, gemopatrilat, vagyis $S[(R^*, R^*)]$ -hexahidro-6-[(2-merkaptó-1-oxo-3-fenil-propil)-amino]-2,2-dimetil-7-oxo-1H-azepin-1-ecetsav, és a CGS 30440.

Az angiotenzin II receptor antagonistá (amelyre itt utalunk angiotenzin II antagonistaként vagy AII antagonistaként is), amely megfelel az itteni felhasználásra, magában foglalja a következőket a korlátozás szándéka nélkül: irbeszartan, loszartan, valszartan, kandeszartan, taszoszartan vagy eproszartan, amelyek közül az irbeszartan, loszartan és a valszartan az előnyös.

Egy előnyös orális dózisforma, például tabletta vagy kapszula ACE inhibitorot vagy AII antagonistát olyan mennyiségben tartalmaz, amely a mintegy 0,1 és mintegy 500 mg közti, előnyösen a mintegy 5 g és mintegy 200 mg közti, még előnyösebben a mintegy 10 mg és mintegy 150 mg közti tartományban van.

A parenteriális beadáshoz az ACE inhibitor, angiotenzin II antagonistá vagy NEP/ACE inhibitor olyan mennyiségben alkalmazható, amely a mintegy 0,005 mg/testtömeg kg és mintegy 10 mg/testtömeg kg közti tartományban, előnyösen a mintegy 0,01 mg/testtömeg kg és mintegy 1 mg/testtömeg kg közti tartományban van.

Amikor a gyógyszert intravénásan adjuk be, ezt hagyományos hordozókban szereljük ki, például desztillált vízben, fiziológi-



ás konyhasóoldatban, Ringer-féle oldatban vagy más hagyományos hordozókban.

Magától értetődik, hogy az ACE inhibitor és az AII antagonisták előnyös dózisa beállíthatók a Physician's Desk Reference (PDR) legújabb kiadása szerint.

A kettős működésű receptor antagonisták (DARA), amelyek alkalmasak az itteni felhasználásra, azok közül való lehet, amelyet ismeretnek a 09/513,779 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben (benyújtva 2000. február 25-én) és a 99/604,322 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben (benyújtva 2000. június 26-án).

Az előnyös vérnyomás elleni szerekre, amelyek alkalmasak az itteni felhasználásra, példák lehetnek az omapatrilát (Vanlev), gemopatrilát, amlodipin bezilát (Norvasc), prazosin.HCl (Minipress), verapamil, nifedipin, diltiazem, felodipin, nifedipin, izradipin, nikardipin, béta-blokkolók, mint nadolol, atenolol (Tenormin), szotalol, terazosin, doxazosin, karvedilol, propranolol és klonidin.HCl (Catapres).

A diuretikumok, amelyek kombinációban alkalmazhatók (I) általános képletű vegyületekkel, között található a hidroklorotiazid, toraszemid, furoszemid, spironolakton és indapamid.

A vérlemezke elleni szerek, amelyek kombinációban alkalmazhatók találmány szerinti (I) általános képletű vegyületekkel, között található az aszpirin, klopidozrel, tiklopidin, dipiridamol, abciximab, tirofiban, eptifibatid, anagrelid és ifetroban, amelyek közül a klopidozrel és az aszpirin az előnyösek.

A vérnyomás ellenes szerek, diuretikumok és vérlemezke elle-

ni gyógyszerek olyan mennyiségben alkalmazhatók, ahogyan ezt a PDR jelzi. Az ifetroban olyan mennyiségben alkalmazható, ahogyan ezt az 5,100,889 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalom ismereti.

Az Alzheimer-kór elleni szerek vagy demencia elleni szerek, amelyek itteni alkalmazására megfelelőek a találmány szerinti HMG CoA redukáz inhibitorokkal együtt, lehetnek a takrin.HCL (Cognex) és donezepil (Aricept), valamint a γ -szekretáz inhibitorok és/vagy magas vérnyomás elleni szerek. Az alkalmazott dózisek azok, amelyeket a PDR ismertet.

A csonttritkulás elleni szerek, amelyek megfelelőek az itteni alkalmazásra a találmány szerinti HMG CoA redukáz inhibitorokkal együtt, magukban foglalják a paratiroid hormonokat vagy biszfoszfinátokat, mint az MR-217-et (alendronát) (Fosamax), valamint a Ca receptor agonistákat és progesztin receptor agonistákat. Az alkalmazott adagolás a PDR-ben leírtak szerint állítható be.

A hormonhelyettesítő terápiás szereket, ha vannak jelen ilyenek, olyan dózisokban alkalmazhatjuk, amelyeket a PDR legutóbbi kiadása ismertet. Az ilyen szerekre példák lehetnek a szelektív ösztrogén receptor modulátorok [selective estrogen receptor modulator (SERM)], mint a raloxifén, tamoxifén vagy lazoxifén.

A találmány szerinti HMG CoA redukáz vegyületek alkalmazhatók kombinálva tirozin kináz inhibitorokkal, amelyek például ismertettek a WO 00/053605 számú PCT közzétételi iratban;

egy szelektív androgén receptor modulátorral, amely alkalmas

itteni felhasználásra, amely lehet LGD-2226 (ligandum);

aritmia elleni szerekkel, amelyek alkalmasak itteni felhasználásra, és ezek lehetnek β -blokkolók, ahogyan itt ismertetjük, ide értve a szotalolt és amioderomot, kalcium csatorna blokkolók, ide értve a verapamilt, nifedipint, amlodipin bezilátot és diltiazemet, amelyek alkalmazhatók kombinálva egy defibrillátor készülékkel is, például pacemakerrel;

koenzim Q 10. alcsoporttal, amint ez ismertetve van az 5,316,765; 4,933,165 és 4,929,437 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban;

egy olyan szerrel, amely felülszabályozza a III. típusú endoteliális sejt salétromsav szintetázt, amint ez ismertetve van a WO 00/003746 számú PCT közzétételi iratban;

kondroprotektív vegyülettel, amilyen például a poliszulfát glikózaminoglikán (PSGAG), glükózamin, kondroitin szulfát (CS), hialuronsav (HA), pentozán poliszulfát (PPS), doxiciklin vagy minociklin, ahogyan ez ismertetve van az EP 970694 számú európai szabadalmi iratban;

egy ciklooxygenáz (COX)-2 inhibitorral, amilyen például a celecoxib [Celebrex (Searle)] vagy rofecoxib [Vioxx (Merck)], vagy egy glikoprotein IIa/IIIb receptor antagonist, ahogyan ismertetve van a WO 99/45913 számú PCT közzétételi iratban, és tirofiban vagy abciximab;

egy 5H-újrafelvétel gátlóval, ahogyan ismertetve van a WO 99/44609 számú PCT közzétételi iratban;

angina ellenes szerekkel, mint az értágítók, például izoszorbid dinitrát vagy nitroglicerinnel;



egy növekedési hormon szekretagóggal, ahogyan ismertette van a 09/662,448 sorozatszámú amerikai egyesült államokbeli bejelentésben (benyújtva 2000. szeptember 14-én), és a 60/203,335 számú egyesült államokbeli ideiglenes szabadalmi bejelentésben (benyújtva 2000. május 11-én), továbbá amilyenek az MK-677 (Merck), a Pfizer CP-424391 anyaga és a Lilly LY 444,711 anyaga;

ateroszklerózis ellenes szerekkel, mint ACAT inhibitorok és lipoxigenáz inhibitorok, ahogyan itt leírjuk, és foszfolipáz A-2 inhibitorok, mint az S-3013 és SB-435,495 (amelyek egyúttal gyulladáscsökkentő szerek is);

fertőzésellenes szerekkel, mint kinolinok, amilyenek például a ciprifloxacin, ofloxacin és Tequin (Bristol Myers Squibb), makrolidok, amilyenek például az eritromicin és klaritromicin [Biaxin (Abbott)] és azitromicin [Zithromax (Pfizer)]; vagy

egy immunszuppresszánszal (a szervátültetésekben való felhasználáshoz), amilyen például a ciklosporin, mikofenolát, mofetil, azatioprin és hasonlóak.

Ahogyan itt használjuk, az "antineoplasztikus szer" kifejezés olyan vegyületekre utal, amelyek megakadályozzák, hogy a ráksejtek sokszorozódjanak. Az itt alkalmazott antineoplasztikus szerek általában a ráksejteket a sokszorozódástól a következők miatt akadályozzák meg: (1) hatnak a sejteknek azon képességére, hogy replikálják a DNS-t, vagy (2) apoptózist indukálnak a rákos sejtekben.

Az antineoplasztikus szerekre, amelyek megfelelők a találmány szerinti kombinációban való felhasználásra, példák lehetnek, a korlátozás szándéka nélkül, a mikrotubulus stabilizáló



szerek, mint a taxánok, például a paklitaxel (amely ismeretes Taxolként is), dokefaxel (amely ismeretes Taxotere-ként is), 7-O-metil-tio-metil-paklitaxel (amely az 5,646,176 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalomban van ismertetve), 3'-terc-butyl-3'-N-terc-butyl-oxi-karbonil-4-deacetyl-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxi-karbonil-paklitaxel (amelyet USSN 60/179,965 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés és ezen belül ennek 17. példája ismertet; ezt 2000. február 3-án nyújtották be), C-4 metil karbonát paklitaxel (amelyet a WO 94/14787 számú PCT közzétételi irat ismeret), az epotilon, mint az epotilon A, epotilon B, epotilon C, epotilon D, dezoxi-epotilon A, dezoxi-epotilon B, {1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]}-7,11-dihidroxil-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)-etenil]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecán-5,9-dion (amely le van írva a WO 99/02514 számú PCT közzétételi iratban); {1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,16S*]}-3-{2-[2-(amino-metil)-4-tiazolil]-1-metil-etenil}-7,11-dihidroxil-8,8,10,12,16-pentametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecán-5,9-dion (amely az USSN 09/506,481 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben van ismertetve, elsősorban ennek 7. és 8. példáiban; ez 2000. február 17-én lett benyújtva) és ezek származékai; mikrotubulus romboló szerek; alkilező szerek; antimetabolitok, epidofillotoxin; antineoplasztikus enzim; topoimeráz inhibitor; prokarbazin; mitoxantron; platina koordinációs komplexek; biológiai válaszmódosítók; növekedési inhibitorok; hormonális/antihormonális terápiás szerek; és hematopoietikus növekedési faktorok.

A találmány szerinti eljárásban való alkalmazáshoz megfelelő antineoplasztikus szerek további osztályai között találhatók, a korlátozás szándéka nélkül, a gyógyszerek antraciklin családja, a vinka gyógyszerek, a mitomicinek, bleomicinek, a citotoxikus nukleozidok, diszkodermolid, a gyógyszerek pteridin családja, diinének, aromataz inhibitorok és a podofillotoxinok. Ezeknek az osztályoknak különösen hasznos tagjai, amelyeket az előzőekben nem említettünk, például a doxorubicin, karminomicin, daunorubicin, aminopterin, metotrexát, metopterin, diklór-metotrexát, mitomicin C, porfiomicin, 5-fluor-uracil, 6-merkapto-purin, gemcitabin, citozin arabinozid, podofillotoxin vagy podofillotoxin származékok, mint az etopozid, etopozid foszfát vagy tenipozid, melfalan, vinblasztin, vinkrisztin, leurozidin, vindezin, leurozin és hasonlóak. Továbbá alkalmas antineoplasztikus szerek lehetnek az esztramusztin, ciszplatin, karboplatin, ciklofoszfamid, bleomicin, tamoxifén, ifoszfamid, melfalan, hexametil melamin, tiotepa, citarabin, idatrexát, trimetrexát, dakarbazin, L-aszparagináz, kampotecin, CPT-11, topotekán, ara-C, bikalutamid, flutamid, leuprolid, piri-dobenzoindol származékok, interferonok és interleukinok.

Magától értetődik, hogy ha másképpen nem határozzuk meg, az adagolási rend a találmány szerinti vegyületekkel kombinálva alkalmazott terápiás szereknél olyan, amilyen a PDR-ben van meghatározva.

A találmány szerinti eljárás kivitelezésében hiperkoleszterinémia, hiperlipidémia, hiperlipoproteinémia, hipertrigliceridémia, ateroszklerózis és rokon betegségek, Alzheimer-kór

vagy csonttritkulás, vagy más, az előzőekben feltárt betegségek kezelésére olyan gyógyszerkészítményeket alkalmazunk, amely (I) általános képletű vegyületeket tartalmaz más koleszterincsökkentő szerekkel, csonttritkulás elleni szerekkel, Alzheimer-kór elleni szerekkel, diabetesz elleni szerekkel és/vagy antihiperlipidémiás szerrel vagy szerekkel és/vagy más típusú terápiás szerekkel vagy mindezek nélkül, társítva gyógyszerészeti hordozókkal vagy hígítókkal. A gyógyszerkészítményeket úgy lehet készíteni, hogy hagyományos szilárd vagy folyékony hordozókat vagy hígítókat és gyógyszerészeti adalékanyagokat alkalmazunk, mégpedig olyan típusúakat, amelyek megfelelnek a kívánt beadás módjának; ilyenek például a gyógyszerészetileg elfogadható hordozók, töltőanyagok, kötőanyagok és hasonlóak. A vegyületek bevezethetők embereknek, emlős fajtáknak, ide értve a majmokat, kutyákat, és így tovább, orális úton, például tabletták, kapszulák, gyöngyök, granulátumok, vagy porok formájában, vagy ezek bevezethetők injektálható készítmények formájában, vagy ezek bevezethetők intranazálisan vagy transzdermális tapaszok formájában. A tipikus szilárd kiszerelések mintegy 0,1 mg és mintegy 500 mg közti mennyiségben tartalmazzák (I) általános képletű vegyületet. Az adag felnőtteknek előnyösen 0,5 mg és 1000 mg között van naponta, amelyet be lehet vezetni egyetlen dózisban, vagy egyedi dózisok formájában napi 1-4 alkalommal, vagy egyetlen dózis formájában hetenként (5 mg és 1000 mg között).

Egy tipikus injektálható készítményt úgy állíthatunk elő, hogy 250 mg (I) általános képletű vegyületet aseptikusan elhelyezünk egy ampullában, aseptikusan liofilezzük és leforraszt-

juk. A használatkor az ampulla tartalmát összekeverjük 2 ml fiziológias konyhasóoldatban, így injektálható készítményt kapunk.

A kiviteli példákban és minden más helyen a következő rövidítéseket alkalmazzuk:

Ph = fenil

Bn = benzil

i-Bu = izobutil

Me = metil

Et = etil

TMS = trimetil-szilil

FMOL = (fluorenil-metoxi)-karbonil

BOC = terc-butoxi-karbonil

Cbz = (benzil-oxi)-karbonil

PTSH = N-fenil-tiotetrazol

NMO = metil-morfolin-N-oxid

TPAP = (tetrapropil-ammónium)-perrutenát

n-BuLi = n-butyl-lítium

Pd/C = palládium szénen

PtO₂ = platina-oxid

PyBOP reagens = (benzotriazol-1-il-oxi)-tripirrolidino-
-foszfónium-hexafluoro-foszfát

Red-Al = nátrium-bisz(2-metoxi-etoxi)-alumínium-hidrid

TLC = vékonyréteg kromatográfia

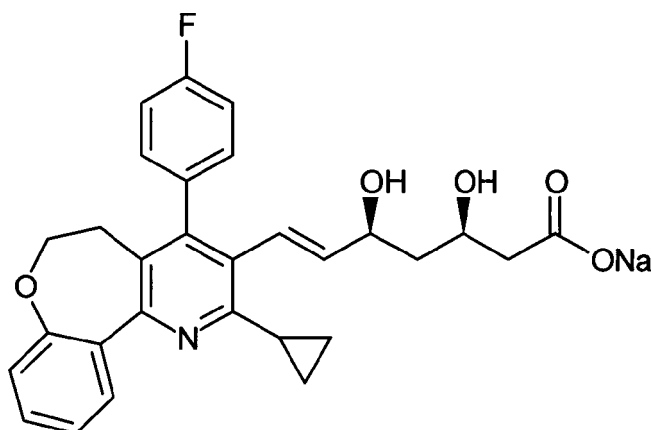
HPLC = nagy teljesítményű folyadékkromatográfia

LC/MS = nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia/tömegspektrometria

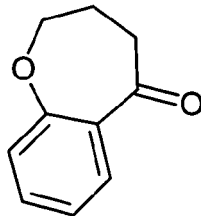
NMR = magmágneses rezonancia

Az ezután következő kiviteli példák a találmány előnyös kiviteli formáit és módjait képviselik. Hacsak másképpen nem jelezzük, minden hőmérsékletet °C-ban adunk meg.

1. példa



A.

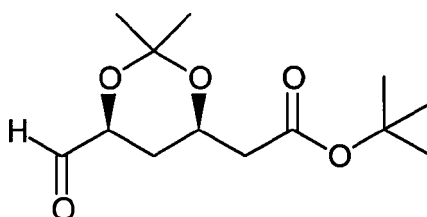


82,9 g polifoszforsav és 30 ml vízmentes o-xilol elegyét melegítjük 105-110°C hőmérsékleten olajfürdőben, reagáltatjuk 25 g (0,137 mól) 4-fenoxi-vajsav 110 ml vízmentes o-xilollal készített oldatával, majd kevertetjük 105-110°C hőmérsékleten 2 órán át. A reakcióelegyet 2 óra alatt lehűtjük szobahőmérsékletre, 180 ml jeges vízbe öntjük, majd 3×150 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves (rozsdaszínű) extraktumokat 2×80 ml vízzel, majd 80 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, szárazra pároljuk, majd egyszer bepároljuk 500 ml hexánból. A maradékot vákuumban szárítjuk 48 órán át, így 27,19 g sárgásbarna szirupot kapunk,



amelyet két adagba osztunk el, az egyes adagokat szilikagél oszlopon kromatografálva (EM, 5,72 cm × 25,4 cm (2,2/4"×10")), így kapunk 10,792 g halvány borostyánszínű szirupot. A tisztátalan frakció eldörzsölése éterrel (3×25 ml) további 1,98 terméket ad. Kitermelés: 12,77 g borostyánszínű szirup, 58%. Rf: 0,38 (szilikagél; etil-acetát: hexán 1:4; UV).

A(1)

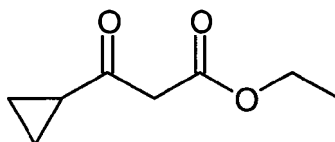


Kemencében szárított, háromnyakú 1 literes lombikot, amely fel van szerelve hőmérséklet érzékelő szondával, 125 ml-es állandó nyomást biztosító adagolótölcsérrel és válaszfallal, megtöltünk 300 ml vízmentes metilén-dikloriddal és 20,9 ml (0,2944 mól, 2,5 ekvivalens) dimetil-szulfoxiddal argon atmoszférában, majd lehűtjük -75°C hőmérsékletre. 13,6 ml (0,156 mól; 1,32 ekvivalens) oxalil-kloridot adunk hozzá tisztán egy fecskendőn keresztül cseppenként 15 perc alatt (miközben a hőmérséklet -66°C-ra emelkedik), majd kevertetjük további 15 percen át. 30,66 g (0,1178 mól; 1 ekvivalens) 2-[(4R,6S)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxán-4-il]-ecetsav terc-butil-észter alkohol 80 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát cseppenként hozzáadjuk az adagoló tölcséren át 30 perc alatt (miközben a hőmérséklet -68°C-ra emelkedik). A kapott fehér keveréket kevertetjük 70 percen át -76°C hőmérsékleten, majd 82 ml (0,5889 mól; 5 ekvivalens) trietil-amint aduk hozzá az adagoló tölcséren keresztül 35 perc alatt (miközben a hőmérséklet -65°C-ra emelke-

dik), majd a halványsárga elegyet élénken kevertetjük -76°C hőmérsékleten. TLC: SiO_2 , 20% etil-acetát/metilén-diklorid; R_f : 0,52. 30 perc múlva a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakciót leállítjuk 35 ml 20%-os, hideg, vizes kálium-dihidrogén foszfát oldat, majd 300 ml hideg víz lassú hozzáadásával, azután tovább kevertetünk 15 percen át (miközben a hőmérséklet -7°C -ra emelkedik). A reakcióelegyet 2 literes választótölcsérbe öntjük és 500 ml hexánnal extraháljuk. A szerves extraktumot 3×300 ml hideg, 10%-os kálium-dihidrogén-foszfát oldattal, és 300 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük és vákuumban koncentrálnak, így sárga olajat kapunk. Szilícium-dioxidon egyensúlyi kromatográfiával (10 cm $\times$ 20 cm-es oszlop) végzett tisztítás etil-acetát/hexán 35:65 eleggyel 22,2 g (0,0859 mól; 73%) cím szerinti vegyületet ad fehér, szilárd anyagként.

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

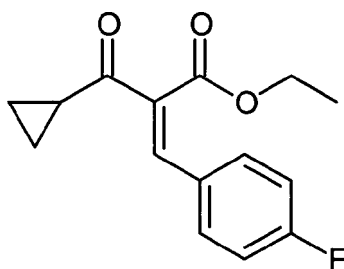
A(2)



19,20 g (480 mmól) nátrium-hidrid és 80 ml dietil-karbonát zagyához 1 literes, háromnyakú, kerekenekű lombikban szobahőmérsékleten hozzáadjuk 23,5 ml (238 mmól) ciklopropil-1-metilketon 30 ml dietil-éterrel készített oldatát. Először az oldatnak mintegy 10%-át adjuk hozzá, majd 0,25 ml etanolt adunk a reakciózagyhoz. A megmaradó keton oldat hozzáadását folytatjuk

enyhe gázképződés mellett. Miután az összes keton oldatot hozzáadtuk, a reakció teljesen exotermmé válik élénk hidrogéngáz fejlődés mellett. A reakcióelegyet egyenletes időközönként hűtjük egy jégfürdőben, hogy a hőmérsékletet 35°C és 50°C között tartassuk. 1 óra múlva a gázfejlődés megszűnik, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten tovább kevertetjük 2 órán át. A reakcióelegyet jégfürdőben lehűtjük, 200 ml dietil-éterrel hígítjuk, és 1M sósavoldatot adunk hozzá bizonyos mennyiségű jéggel együtt, így állítjuk be mintegy pH 3-ra. A reakcióelegyet 3×150 ml dietil-éterrel extraháljuk. A dietil-éteres extraktumokat egyesítjük, 200 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, és csökkentett nyomáson koncentráljuk, így sárga olajat kapunk. Az olajat vákuum alatt desztilláljuk, így 28,5 g (77%) cím szerinti vegyületet kapunk. Forráspont: 94–96°C/1056 Pa (8 Hgmm).

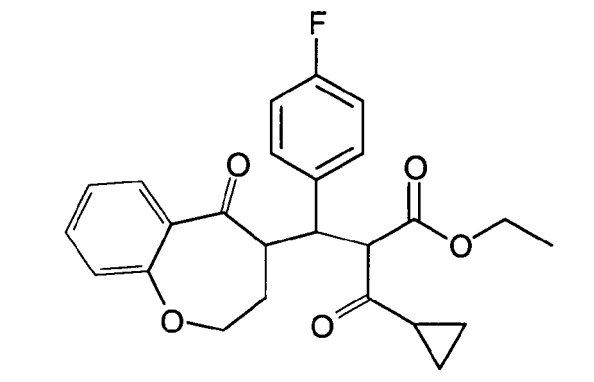
A(3)



28,24 g (181 mmól) A(2) rész szerinti vegyület 128 ml benzollal készített, kevertetett oldatához hozzáadunk 19,4 ml (181 mmól) 4-fluor-benzaldehydet, 0,31 ml (5,4 mmól) ecetsavat és 1,8 ml (18,2 mmól) piperidint. A reakcióelegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, és azeotrópot Dean-Stark csapdával összegyűjtjük. 16 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, 250 ml dietil-éterrel hígítjuk, 0,5 M vizes sósavoldattal, telí-

tett vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és nátrium-klorid oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, és csökkentett nyomáson koncentrálnak. A tisztítás egyensúlyi kromatográfiával (etil-acetát/hexán 1:10) 26 g cím szerinti vegyületet ad halványsárga olajként (61% kitermelés).

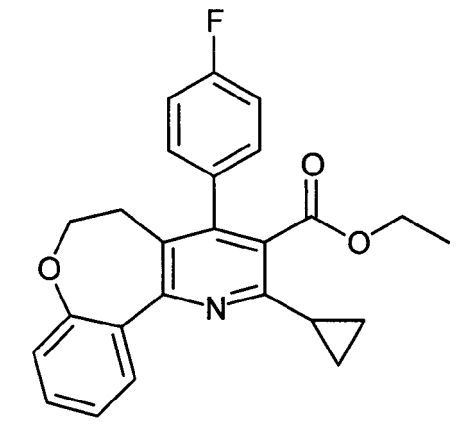
B.



Az A. rész vegyülete 7,21 g-jának (40,9 mmól) 5,0 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadjuk 49 ml (1,0 M tetrahidrofuránban; 49 mmól) lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid 25 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített -78°C hőmérsékletű oldatát, majd -78°C hőmérsékleten kevertetjük argon alatt 1 órán át. A reakcióelegyet összekeverjük az 1. példa A(3) vegyületéből 7,15 g-nak (27,3 mmól) vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatával, 30 percen át kevertetjük -78°C hőmérsékleten, majd 30 percig 0°C hőmérsékleten. A reakció leállítása céljából a reakcióelegybe 0°C hőmérsékleten cseppenként hozzáadunk 5 ml jégecet, és a keletkezett zagyot szobahőmérsékleten tovább kevertetjük 5 percen át, majd lassan 140 ml 25%-os ammónium-klorid oldatba öntjük. A halványsárga oldatot extraháljuk 2×25 ml dietil-éterrel, és 2×25 ml vízzel, és nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, szárazra pá-

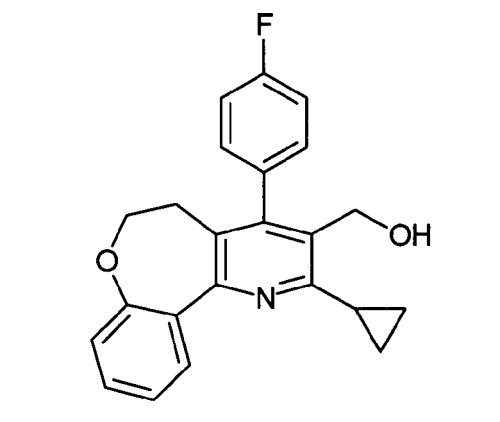
roljuk, majd vákuumban tovább szárítjuk, így 17,16 g nyers termék keveréket kapunk sárga olajként.

C.



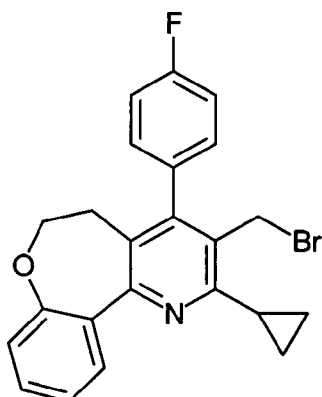
A B. rész vegyülete 17,0 g-jának (27,3 mmól), 9,34 g (120 mmól) ammónium-acetátnak és 20,54 g (101 mmól) réz-acetát monohidrátnak 100 ml jégecettel készített elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk argon alatt 19 órán át. Az elegyet 85 ml koncentrált ammónium-hidroxid 170 ml vízzel készített jéghideg oldatába öntjük, és a halványkék oldatot 3×200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat 2×80 ml vízzel és 80 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, szárazra pároljuk, és vákuumban tovább szárítjuk. A 14 g nyers terméket (barna szirup) két tételben kromatografáljuk, mindegyiket szilikagél oszlopon (EM, 5,72 cm × 25,4 cm), így kapunk 4,161 g kívánt terméket piszkosfehér színű, szilárd anyagként. További 931 mg terméket kapunk a kevert frakciók kromatografálásából. Kitermelés: 5,092 g; 46% az A. vegyületből. Rf: 0,53 (szilikagél; etil-acetát:hexán 1:4; UV).

D.



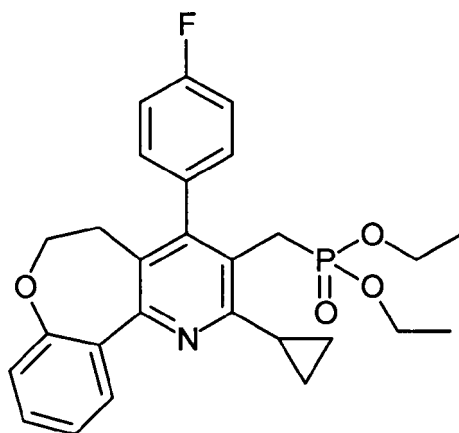
A C. rész vegyülete 2,515 grammjának (6,23 mmól) 30 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát lehűtjük 0°C hőmérsékletre (jeges-vizes fürdő), cseppenként hozzáadunk 12,5 ml-t (12,5 mmól) lítium-alumínium hidrid 1,0 M tetrahidrofurános oldatából, 0°C hőmérsékleten 30 percen át kevertetjük, majd 3 órán át szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet lehűtjük 0°C hőmérsékletre és hozzáadunk egymás után 0,5 ml vizet, 0,5 ml 15%-os nátrium-hidroxid-oldatot, majd 1,5 ml vizet, szobahőmérsékleten kevertetjük 5 percen át, majd 50 ml etil-acetáttal hígítjuk. A zagyot celit rétegen keresztül szűrjük, majd a réteget alaposan átmossuk 3×25 ml etil-acetáttal. Az átlátszó szűrletet szárazra pároljuk, majd vákuumban tovább szárítjuk, így kapjuk meg a címszerű terméket. Kitermelés: 2,386 g; fehér hab (100%). Rf:0,15 (szilikagél; etil-acetát:hexán 1:4; UV).

E.



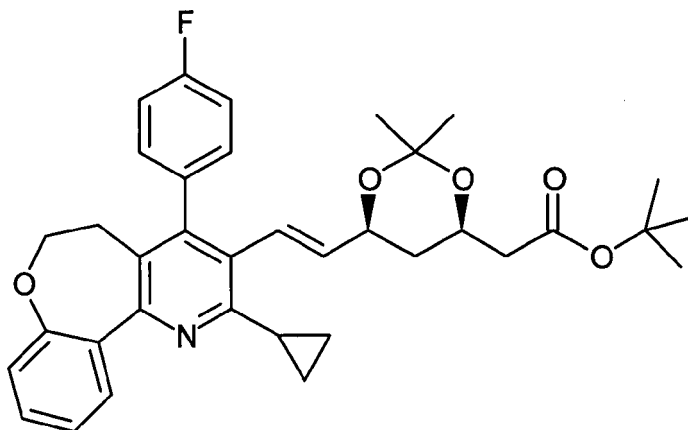
A D. rész vegyülete 2,27 g-jának (6,23 mmól) 45 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát lehűtjük 0°C hőmérsékletre (jeges-vizes fürdő), és cseppenként 12,5 ml (1 M metilén-dikloridos oldat; 12,5 mmól) foszfor-tribromidot adunk hozzá. A jeges-vizes fürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percen át, majd visszahűtjük 0°C hőmérsékletre, és cseppenként hozzáadunk 70 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot. A keveréket ezután felmelegítjük szobahőmérsékletre, és extraháljuk 2×100 ml etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktumokat 2×50 ml vízzel és 50 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, majd a vizes mosóoldatot 100 ml metilén-dikloriddal visszaextraháljuk. A szerves extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, szárazra pároljuk, vákuumban tovább szárítjuk, így kapjuk meg a cím szerinti terméket fehér, szilárd anyagként. Kitermelés: 2,503 g (94%). Olvadáspont = 169-171°C. Rf: 0,58 (szilikagél; etil-acetát:hexán 1:4; UV).

F.



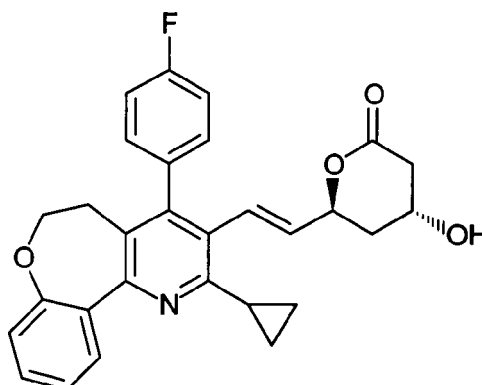
0,88 ml (6,83 mmól) dietil-foszfát 10 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát lehűtjük -10°C hőmérsékletre (acetonitril-szárazjég hűtő), hozzáadunk 6,7 ml nátrium-(bis(trimetil-szilil)-amidot (1,0 M tetrahidrofuránban; 6,7 mmól) és -10°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át. A hűtött oldathoz hozzáadjuk az E. rész vegyülete 2,41 grammjának (5,68 mmól) 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát, -10°C hőmérsékleten kevertetjük 1 órán át, majd a reakciót leállítjuk 14 ml víz hozzáadásával -10°C hőmérsékleten. Az oldatot 2×75 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves extraktumokat 8,0 ml 1,0 M sósavoldattal és 10 ml nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szárazra pároljuk, és vákuumban tovább szárítjuk. A 3,12 g nyers terméket (szirup) szilikagél oszlopon kromatografáljuk (EM, 5,5 cm $\times$ 12,5 cm), így kapjuk meg a cím szerinti terméket szirupként. Kitermelés: 2,34 g (85,5%). Rf: 0,33 (szilikagél; etil-acetát:hexán 1:1; UV).

G.



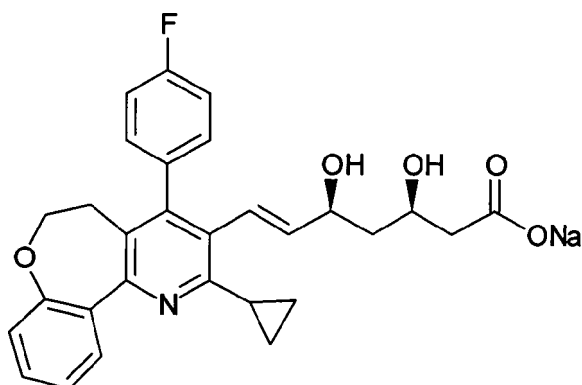
Az F. rész vegyülete 2,29 grammjának (4,756 mmól) 20 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát lehűtjük -78°C hőmérsékletre, hozzáadunk 2,41 ml (2,37 M; 5,71 mmól) n-butillítiumot, és -78°C hőmérsékleten kevertetjük 40 percig. Az oldathoz egy kanulón keresztül cseppenként -78°C hőmérsékleten hozzáadjuk az A(1) rész vegyületének 2,36 g-ját (9,15 mmól) 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban, mindkét oldatot minden időben -78°C hőmérsékleten tartva. A reakcióelegyet -78°C hőmérsékleten kevertetjük 1,0 órán át, -10°C hőmérsékleten 1,0 órán át, majd szobahőmérsékleten 5 órán át, ezután a reakciót leállítjuk 12 ml 25%-os ammónium-klorid oldat hozzáadásával, majd extraháljuk 2×100 ml etil-acetáttal. Az egyesített szerves extraktumokat mossuk 12 ml 25%-os ammónium-klorid oldattal és 12 ml nátrium-klorid oldattal, vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, szárazra pároljuk, majd vákuumban tovább szárítjuk. A nyers terméket, amely sárga szirup, szilikagélen kromatografáljuk (EM, 5,72 cm $\times$ 25,4 cm), így kapjuk meg a cím szerinti vegyületet szirupként. Kitermelés: 878 mg (32%). Rf: 0,37 (szilikagél; etil-acetát:hexán 1:4; UV).

H.



A G. rész vegyülete 850 mg-jának (1,45 mmól) 20 ml vízmentes metilén-dikloriddal készített oldatát lehűtjük 0°C hőmérsékletre, hozzáadunk 1,85 ml (24 mmól) trifluor-ecetsavat, 0°C hőmérsékleten 5 percig, majd szobahőmérsékleten 4,5 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet lassan egy 1 literes, 300 ml etil-acetátot és 40 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot tartalmazó lombikba öntjük, és a lombikot 50 ml etil-acetáttal öblítjük. Az elegyet alaposan kevertetjük és a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist mossuk 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 25 ml kalcium-klorid oldattal, szűrjük, szárazra pároljuk, és vákuumban tovább szárítjuk. A nyers termék keveréket szilikagél oszlopon kromatografáljuk (EM, 3,8 cm x 30,5 cm), így kapjuk meg a kívánt terméket szirupként. Kitermelés: 570 mg (83%). Rf: 0,23 (szilikagél; etil-acetát:hexán 1:1; UV).

I.



A H. rész vegyülete 550 mg-jának (1,17 mmól) 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához hozzáadunk 1,46 ml (1,46 mmól) 1,0 M nátrium-hidroxid oldatot, és szobahőmérsékleten kevertetjük 10 percig. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, majd a szilárd maradékot feloldjuk 8,7 ml víz és 70 μ l 1,0 M nátrium-hidroxid elegyében. Az oldatot felvisszük SP207 oszlopra (Na^+ forma; 3,8 cm $\times$ 10,2 cm), és az oszlopot 200 ml vízzel, 200 ml 10% acetonitril/vízzel, 100 ml 20% acetonitril/vízzel és 200 ml 50% acetonitril/vízzel eluáljuk. A kívánt frakciókat egyesítjük, és szárazra pároljuk. A kapott félszilárd anyagot feloldjuk 300 ml vízben, majd liofilezzük, így kapjuk meg a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyagként. Kitermelés 583 mg (95%). Rf: 0,48 (szilikagél; metilén-diklorid:metanol:ecetsav 18:1:1; UV).

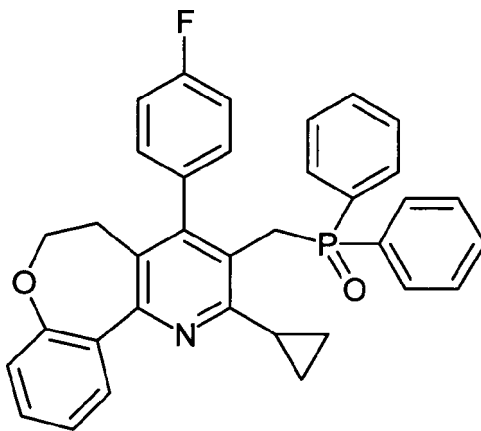
Elemzés $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{FNO}_4\text{Na} \cdot 0,8 \text{ H}_2\text{O}$ -ra (Molekulatömeg = 525,94):

Számított: C, 66,23; H, 5,29; N, 2,66; F, 3,61

Talált: C, 66,37; H, 5,30; N, 2,62; F, 3,91

Alternatív munkamenet az 1. példa G. részének a vegyületéhez

G(1)

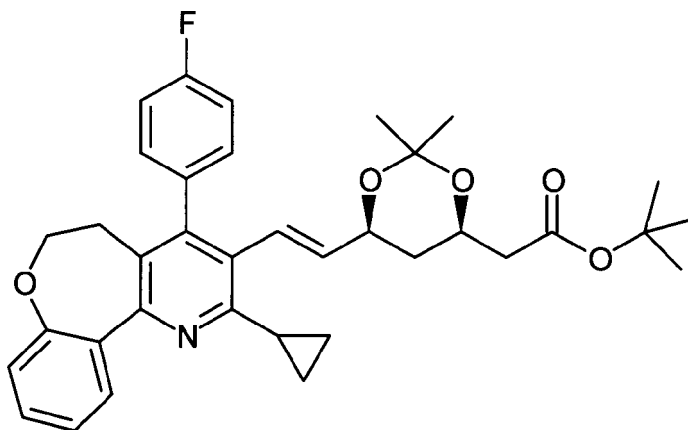


13,03 g (0,027 mól; 1 ekvivalens) az E. rész bromidjából és 6,5 ml (0,0297 mól; 1,1 ekvivalens) difenil-foszfor-etilát

(Ph₂POEt) elegyét forraljuk visszafolyatós hűtő alatt 200 ml vízmentes toluolban argon atmoszférában. A reakcióelegy vastag, de még keverhető keverékké válik mintegy 10 perc után. A reakció a TLC szerint 1 óra után lesz teljes (SiO₂; 30% etil-acetát/metilén-diklorid; a termék R_f-je: 0,34). Az elegyet 0°C hőmérsékletre lehűtjük, és a fehér csapadékot vákuumszűréssel leszűrjük, 2x50 ml hexánnal mossuk, és vákuumban szárítjuk, így 14,8 g (0,027 mól; 100% kitermelés) terméket kapunk. HPLC (Shimadzu, YMC S-5 C18 4,6x50 mm-es oszlop; 4 perces gradiens, 4 ml/perc, UV kimutatás 220 nm-nél; kiindulás: 50% B, befejezés: 100% B. A= metanol/víz 10:90 +0,2% foszforsav; B=metanol/víz 90:10+0,2% foszforsav). Retenciós idő: 3,70 perc (100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,712-0,760 (m, 2H), 1,10-1,14 (m, 2H); 2,163-2,228 (m, 1H); 2,3211 (t, J=6,2 Hz, 2H); 3,850 (d, J=14 Hz, 2H); 4,2568 (t, J=6,2 Hz, 2H); 6,779 (dd, J=8,3 Hz; 5,3 Hz, 2H); 6,9542 (t, J=8,3 Hz, 2H); 7,070 (d, J=7,9 Hz, 1H); 7,257 (t, J=7,5 Hz, 1H); 7,334-7,421 (m, 9H); 7,469-7,521 (m, 2H); 7,822 (d, J=7,5 Hz, 1H); MS m/z 546 (M+H)⁺.

G(2)

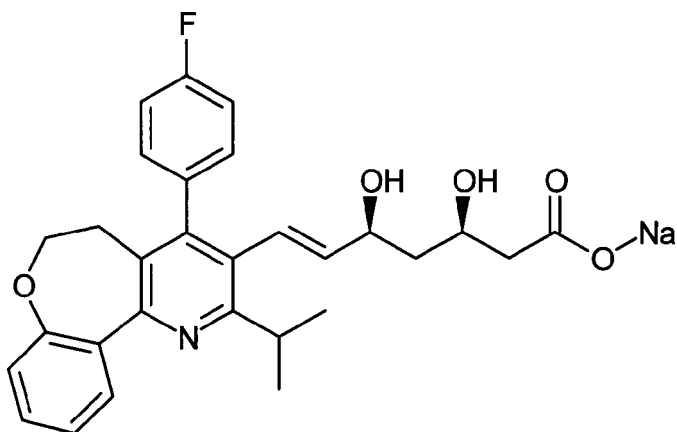


Lánggal kiszárított 250 ml-es lombikba behelyezünk 14,82 g (27,2 mmól; 1 ekvivalens) G(1) rész szerinti vegyületet, átöblítjük 2x50 ml vízmentes toluollal, nagyvákuumban kiszárítjuk és megtöltjük argonnal. 150 ml tetrahidrofuránt adunk hozzá, és a részleges zagyot lehűtjük 0°C hőmérsékletre. n-butil-lítium 2,5 M hexános oldatából 11,4 ml-t (1,05 ekvivalens) adunk hozzá cseppenként az élénken kevertetett elegyhez 40 perc alatt. A kapott zöld színű oldatot azután 1 órán át kevertetjük 0°C hőmérsékleten. Az A(1) példa aldehidjének 8,42 grammját (0,0326 mól; 1,2 ekvivalens) egy lánggal szárított 500 ml-es lombikban (ahol az anyagot az előzőekben átöblítettük 3x20 ml vízmentes toluollal) argon atmoszférában feloldjuk 75 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és lehűtjük -78°C hőmérsékletre. A foszfin anion oldatot cseppenként hozzáadjuk az aldehidhez egy kanülön keresztül 45 perc alatt, majd a sötétkék színű oldatot -78°C hőmérsékleten 1,5 órán át kevertetjük. Az elegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre 2 óra alatt; a kiindulási kék szín sötét téglavörös színűvé válik, végül halvány narancsszínű lesz. TLC (SiO₂; 5% etil-acetát/metilén-diklorid): a termék R_f-je: 0,37. A reakciót 200 ml félig telített vizes nátrium-klorid oldat hozzáadásával állítjuk le, és 300 ml dietil-éterrel extraháljuk; a szerves réteget 2x100 ml vízzel és 100 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. A tisztítás szilikagél egyensúlyi kromatográfiával (10 cmx25 cm) 2 liter 2% etil-acetát/metilén-dikloriddal, 2 liter 3% etil-acetát/metilén-dikloriddal, 1 liter 5% etil-acetát/metilén-dikloriddal, 1 liter 7% etil-acetát/metilén-dikloriddal és 1 liter 10% etil-ace-

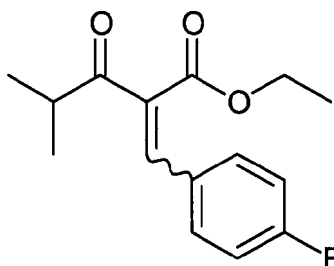
tát/metilén-dikloriddal 11,13 g (0,019 mól; 70% G(2) rész szerinti vegyületet ad fehér anyagként (ez azonos az 1. példa G részének vegyületével). HPLC (Shimadzu; YMC S-5 C18 4,6x50 mm-es oszlop; 4 perces gradiens, 4 ml/perc, UV kimutatás 220 nm-nél; kiindulás: 70% B, befejezés: 100% B; A = metanol/víz 10:90+0,2% foszforsav; B = metanol/víz 90:10+0,2% foszforsav). Retenciós idő = 4,36 perc (100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,928–1,039 (m, 3H); 1,191–1,368 (m, 6H); 1,4384 (s, 3H); 1,4483 (s, 9H); 2,225–2,431 (m, 3H); 2,4782 (t, $J=6,2$ Hz; 2H); 4,188–4,334 (m, 2H); 4,3667 (t, 2H); 5,5846 (dd, $J=16,2$ Hz; 5,7 Hz; 1H); 6,342 (d, $J=16,2$ Hz; 1H); 7,0663–7,1356 (m, 5H); 7,257 (t, $J=7,5$ Hz; 1H); 7,3538 (t, $J=7,5$ Hz; 1H); 7,828 (d, $J=7,5$ Hz; 1H); MS (FAB) m/z 586 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

2. példa



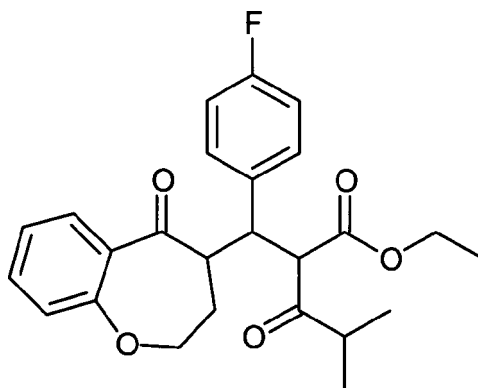
A.



4,939 g (0,039 mól; 1 ekvivalens) p-fluor-benzaldehyd, 6,495 (0,039 mól; 1 ekvivalens) etil-izobutiril-acetát, 0,395 ml (3,91 mmól; 0,1 ekvivalens) piperidin és 0,070 ml (1,22 mmól; 0,03 ekvivalens) jégecet 30 ml vízmentes benzollal készített elegyét visszafolyató hűtő felhasználásával forraljuk, Dean-Stark csapdával a víz összegyűjtésére. 20 perc múlva a reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre. A sárga reakcióelegyet 50 ml dietil-éterrel hígítjuk, és 0,5 M vizes sósavoldattal, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, vízzel és telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, vákuum segítségével szűrjük, és a szűrletet forgó bepárlóban vákuum alatt bepároljuk, így sárga olajat kapunk. A vákuumdesztilláció 8,575 g (0,0324 mól; 83%) kívánt terméket ad halványsárga olajként; forráspont: 107-115°C [27 Pa (0,222 Hgmm)].

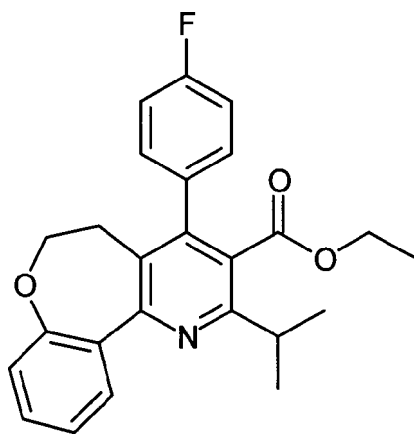
^1H NMR (CDCl_3) δ 1,047 és 1,160 (d-k, $J=6,6$ Hz; 6H, 1,4:1 arány); 1,260 és 1,296 (t-k, $J = 7,1$ Hz, 3H, 1:1,4 arány); 2,674 és 3,140 (m-ek, $J=7$ Hz, 1H, 1,4:1 arány); 4,245-4,324 (m, 2H); 7,010-7,074 (m, 2H); 7,346-7,448 (m, 2H); 7,701 (s, 1H). MS (FAB) m/z 265 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 287 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

B.



Kemencében szárított, 250 ml-es, háromnyakú lombikba, amelyet argonnal átöblítettünk, betöltünk 30 ml tetrahidrofuránt és 57,9 ml lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot (1 M tetrahidrofuránban; 0,058 mól; 1,8 ekvivalens), majd lehűtjük -78°C hőmérsékletre szárazjég-aceton fürdőben. Az 1. példa A. rész vegyülete 7,824 grammjának (0,0482 mól; 1,5 ekvivalens) 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk hozzá egy kanülön keresztül, és az enolátot hagyjuk kialakulni 1 óra alatt -78°C hőmérsékleten. Ezután az 1. példa A. rész vegyülete 8,50 grammjának (0,0322 mól; 1 ekvivalens) 6 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát egy kanülön keresztül hozzáadjuk, és a kapott borostyánszínű oldatot -78°C hőmérsékleten kevertetjük 30 percen át, majd 0°C hőmérsékleten 30 percen át. A reakciót 6 ml jégeccettel állítjuk le, majd a reakcióelegyet telített, vizes ammónium-klorid oldatba öntjük. Az elegyet 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, és az éteres extraktumot 2x30 ml vízzel és telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, vákuum segítségével szűrjük, és forgó bepárlóban vákuum alatt koncentrálnak, így kapunk 17,19 g sárga olajat; MS (FAB) m/z 427 $(M+H)^+$.

C.

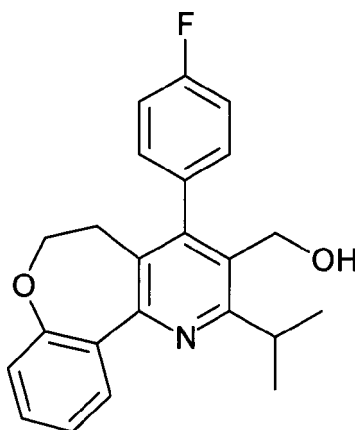


A B. rész nyers vegyületének 17,19 grammját, 11,9 g (0,142

mól; 4,4 ekvivalens) ammónium-acetátot és 24,2 g (0,119 mól; 3,7 ekvivalens) réz(II)-acetát monohidrátot feloldunk 120 ml jég-ecetben argon alatt, és visszafolyató hűtő alatt gyengéden forraljuk 20 órán át. A reakcióelegyet lehűtjük szobahőmérsékletre, majd 100 ml koncentrált ammónium-hidroxid 200 ml vízzel készített jéghideg oldatába öntjük. Az elegyet 200 ml + 2x100 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd az egyesített éteres extraktumokat 2x100 ml vízzel és telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. Az extraktumot vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, vákuummal szűrjük, és forgó bepárlóban vákuum alkalmazásával koncentrálnak. A kapott barna olajat hexánnal átöblítjük, hogy az ecetsavat eltávolítsuk, majd vákuumban szárítjuk. A tisztítás két tételben két szilícium-dioxid egyensúlyi oszlopon (5 cm x 22 cm) 5% etil-acetát/hexánnal a terméket sárga olajként szolgáltatja, amelyet nyugodt tárolás után kikristályosodik. Kitermelés: 5,98 g (0,0148 mól; 46% két lépéshez).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,959 (t, $J=7$ Hz, 3H); 1,164 és 1,359 (d-k, $J=7$ Hz, 6H, 1: 4 arány); 2,557 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 2,897 és 3,146 (mek, $J=7$ Hz, 1H, 1:4 arány); 4,006 (q, $J=7$ Hz, 2H); 4,418 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 6,710–7,578 (m, 7H); 7,898 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); MS (ESI + Q) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

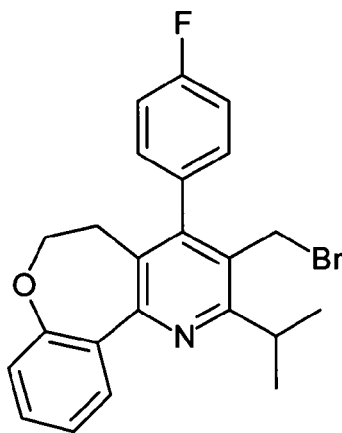
D.



A C. rész vegyületének 5,78 grammját (0,0143 mól; 1 ekvivalens) feloldjuk 70 ml vízmentes tetrahidrofuránban argon alatt, és lehűtjük 0°C hőmérsékletre. Lítium-[tetrahidro-aluminát(III)] 1 M tetrahidrofurános oldatából 28,5 ml-t (0,0285 mól; 2 ekvivalens) adunk hozzá lassan. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 2 órán át, majd 25 percig forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazása mellett. TLC (szilícium-dioxid; 5% etil-acetát/metilén-diklorid): R_f: 0,24. A reakcióelegyet lehűtjük 0°C hőmérsékletre, majd óvatosan leállítjuk a reakciót 2,3 ml víz, 2,3 15%-os vizes nátrium-hidroxid oldat, majd 4,7 ml víz hozzáadásával. A fehér keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 10 percig, majd vákuum segítségével szűrjük, és a szilárd anyagot etil-acetáttal mossuk. A szűrletet forgó bepárlóban vákuum alatt bepároljuk, így sárga olajat kapunk. A tisztítás szilícium-dioxid egyensúlyi oszlopon (5 cmx20 cm) 4%→8% etil-acetát gradienssel metilén-dikloridban 4,082 g (0,0112 mól; 79%) terméket ad fehér, szilárd anyagként.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,402 (d, J=6,6 Hz, 6H); 2,463 (t, J=6,2 Hz, 2H); 3,532 (m, J=6,6 Hz, 1H); 4,382 (t, J=6,2 Hz, 2 H); 4,461 (d, J=5,3 Hz, 2H); 7,097 (d, J=7,9 Hz, 1H); 7,168 (t, J=8,8 Hz, 2H); 7,233-7,397 (m, 4H); 7,929 (d, J=7,5 Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 364 (M+H)⁺.

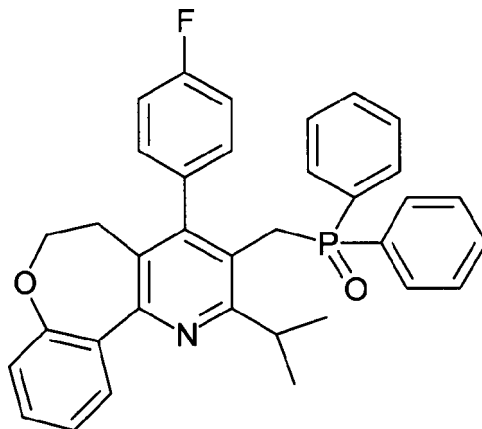
E.



A D. rész alkoholjának 3,066 g-jához (8,437 mmól; 1 ekvivalens), amelyet 60 ml vízmentes metilén-dikloridban oldottunk fel argon alatt 0°C hőmérsékleten, cseppenként hozzáadjuk 16,9 ml (16,9 mmól; 2 ekvivalens) foszfor-tribromid 1 M metilén-dikloridos oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 30 percen át kevertetjük, ekkor a reakcióelegyet visszahűtjük 0°C hőmérsékletre, és hozzáadunk 90 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot. A reakcióelegyet 50 ml metilén-dikloriddal hígítjuk, a rétegeket elkülönítjük, és a szerves réteget 2x50 ml vízzel és 50 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves réteget vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, és vákuumban koncentrálnak. TLC (szilícium-dioxid; 5% etil-acetát/metilén-diklorid): R_f: 0,69. A maradékot szilícium-dioxid egyensúlyi kromatográfiával tisztítjuk (3,8 cmx15 cm oszlop) metilén-dikloriddal, így kapunk 2,97 g (6,97 mmól; 83%) terméket fehér, szilárd anyagként.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,403 (d, J=6,6 Hz, 6H); 2,430 (t, J=6,2 Hz, 2H); 3,459 (m, J=6,6 Hz, 1H); 4,290 (s, 2H); 4,356 (t, J=6,2 Hz, 2H); 7,087 (d, J=7,9 Hz, 1H); 7,183 (t, J=7,5 Hz, 2H); 7,263-7,397 (m, 4H); 7,910 (d, J=7,5 Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 426/428 (M+H)⁺.

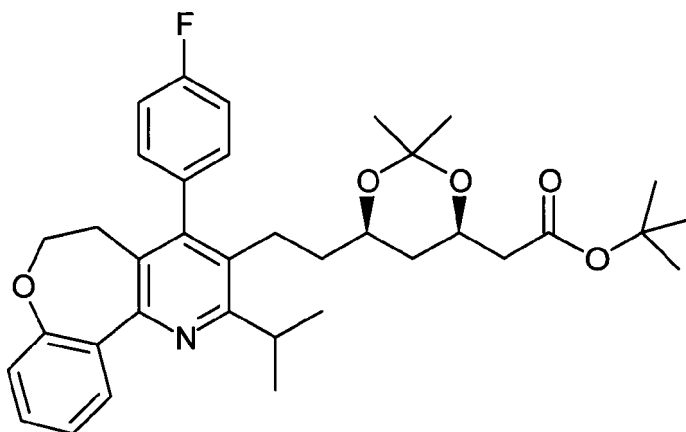
F.



Az E. rész bromidjának 2,97 grammját (6,967 mmól; 1 ekvivalens) és 1,7 ml (7,663 mmól; 1,1 ekvivalens) difenil-foszfinitet visszafolyató hűtő alatt forralunk argon alatt 1,5 órán át. TLC (szilícium-dioxid; 30% etil-acetát/metilén-diklorid): a termék R_f-je: 0,47. A reakcióelegyet lehűtjük jeges fürdőben, majd a szilárd anyagot Büchner tölcséren vákuumszűréssel összegyűjtjük, a szilárd anyagot kis térfogat toluollal mossuk, majd hexánnal. Így 3,48 g (6,35 mmól; 91%) terméket kapunk fehér, szilárd anyagként.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,256 (d, J=6,6 Hz, 6H); 2,334 (t, J=6 Hz, 2H); 3,33 (m, 1H); 3,716 (d, J=13,6 Hz, 2H); 4,252 (t, J=6 Hz, 2H); 6,767 (br t, J=5,3 Hz, 2H); 6,895 (t, J=8,5 Hz, 2H); 7,072 (d, J=7,9 Hz, 1H); 7,284 (t, J=7,4 Hz, 1H); 7,320–7,420 (m, 9H); 7,460–7,520 (m, 2H); 7,929 (d, J=7,4 Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 548 (M+H)⁺.

G.



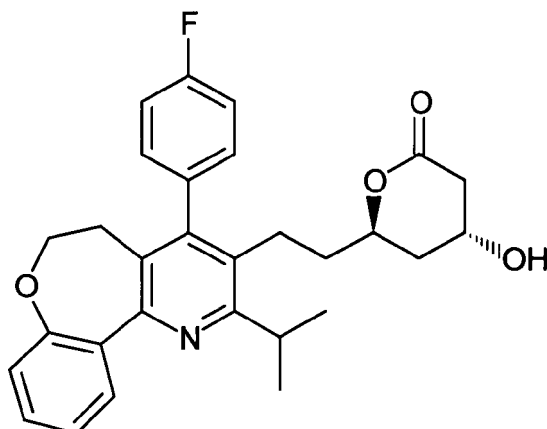
Kemencében szárított 50 ml-es lombikba betáplálunk 1,00g-ot (1,826 mmól; 1 ekvivalens) az F. rész difenil-foszfin-oxidjából, és átöblítjük 3x5 ml vízmentes toluollal, majd a lombikot nagyvákuummal kiszárítjuk és megtöltjük argonnal. A száraz, szilárd anyagot feloldjuk 10 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és a keletkezett szuszpenziót lehűtjük 0°C hőmérsékletre. 0,80 ml



n-butyl-lítium oldatot (Aldrich; difenil-ecetsavval titrálva; 2,4 M hexánban; 1,92 mmól; 1,05 ekvivalens) adunk hozzá lassan, cseppenként 20 perc alatt. A kapott sötét borostyánszínű oldatot kevertetjük 0°C hőmérsékleten 1 órán át. Az 1. példa A(1) aldehidjéből 0,566 grammot (2,192 mmól; 1,2 ekvivalens) egy kemencében szárított 100 ml-es lombikban (az anyagot előzőleg 3x5 ml vízmentes toluollal átöblítettük és vákuumban kiszárítottuk) argon atmoszféra alatt feloldunk 5 ml vízmentes tetrahidrofuránban, és lehűtjük -78°C hőmérsékletre. Az anion oldatot egy kanülön keresztül hozzáadjuk az aldehid oldathoz 25 perc alatt, majd a sötétzöld színű oldatot -78°C hőmérsékleten kevertetjük 1,5 órán át. Az aceton/szárazjég fürdőt ezután eltávolítjuk és a reakcióelegyet hagyjuk lassan felmelegedni szobahőmérsékletre; a kiindulási zöld oldat narancsszínű eleggyé válik. 2 óra múlva a reakciót 60 ml félig telített nátrium-klorid oldat hozzáadásával leállítjuk, 100 ml dietil-éterrel extraháljuk, majd a szerves réteget mossuk vízzel és telített, vizes nátrium-klorid oldattal. A tisztítás szilícium-dioxidos egyensúlyi kromatográfiával (3,8 cmx15 cm oszlop) 556 mg (0,946 mmól; 52%) terméket ad fehér habként. Visszanyerünk 445 mg (0,8127 mmól) elreagálatlan difenil-foszfin-oxidot is.

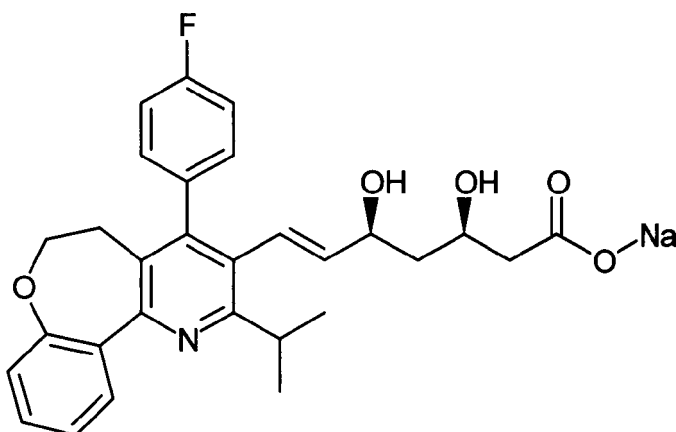
^1H NMR (CDCl_3) δ 0,890 (q, 1H); 1,323-1,462 (m, 21H); 1,595 (d, 1H); 2,249 (dd, $J=15,4$ Hz; 6,2 Hz, 1H); 2,403 (dd, $J=15,4$ Hz; 7,0 Hz, 1H); 2,516 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 3,406 (m, 1H); 4,197-4,295 (m, 2H); 4,407 (m, 2H); 5,288 (dd, $J=16,2$ Hz; 5,7 Hz, 1H); 6,327 (dd, $J=16,2$ Hz; 1,3 Hz, 1H); 7,076-7,142 (m, 5H); 7,277-7,399 (m, 2H); 7,943 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 588 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

H.



A G. rész vegyületéből 0,230 grammot (0,391 mmól) feloldunk 5 ml vízmentes metilén-dikloridban argon atmoszférában, és lehűtjük 0°C hőmérsékletre, 0,5 ml trifluor-ecetsavat adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 6 órán át. TLC (szilícium-dioxid; 20% etil-acetát/metilén-diklorid): R_f: 0,31. A reakcióoldatot átvisszük választótölcsérbe, és hozzáadunk 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot, extraháljuk 100 ml etil-acetáttal, és a szerves fázist mossuk telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített, vizes nátrium-klorid oldattal. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, és forgó bepárlóban vákuum segítségével koncentrálnak. A maradékot szilícium-dioxid egyensúlyi kromatográfiával (1,9 cmx15 cm oszlop) tisztítjuk, így kapunk 160 mg (0,338 mmól; 86%) terméket fehér, szilárd anyagként. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,304 (d, J=6,6 Hz, 6H); 1,442-1,690 (m, 2H); 2,476-2,678 (m, 4H); 3,339 (m, 1H); 4,157 (m, 1H); 4,389 (t, J=6,2 Hz, 2H); 5,076 (m, 1H); 5,320 (dd, J=16,2 Hz; 10,1 Hz, 1H); 6,489 (d, J=16,2 Hz, 1H); 7,06-7,16 (m, 5H); 7,281 (t, 1H); 7,368 (t, 1H); 7,914 (d, J=7,5 Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 474 (M+H)⁺.

I.



A H. rész laktonjából 148 mg-ot (0,3125 mmól; 1 ekvivalens) feloldunk 3 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 0,391 ml (0,3907 mmól; 1,25 ekvivalens) 1 M nátrium-hidroxid oldatot, és szobahőmérsékleten kevertetjük. TLC (szilícium-dioxid; ecetsav/metanol/metilén-diklorid 0,5:0,5:9): R_f : 0,25. 30 perc múlva az oldászekereket forgó bepárlóban vákuum segítségével eltávolítjuk, és a maradékot nagyvákuumban tovább szárítjuk. SP207 Na-formájú gyanta oszlopot (1,9 cmx10 cm-es ágy) készítünk a következőképpen: a gyantát üveg kromatográfiás oszlopba töltjük, amely el van látva frittelt korong támasztékkal, a gyantát 15 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 15 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal és 100 ml DI vízzel (Milli-Q) mossuk. A maradékot 5 ml Milli-Q DI-H₂O-val felvesszük, az oszlopba felvisszük, és eluálunk 100 ml Milli-Q DI H₂O-val, 60 ml 10% acetonitril/vízzel és 125 ml 25% acetonitril/vízzel. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és forgó bepárlóban vákuum segítségével koncentrálnak kis térfogatra, majd átvisszük egy 40 ml-es liofilező edénybe, a lombik átöblítésére további vizet használva. Az edény tartalmát acetonszárazjég fürdőben lefagyasztjuk, és liofilezzük, így 148 mg (0,288 mmól; 92%) terméket kapunk fehér liofilizátum formájában.

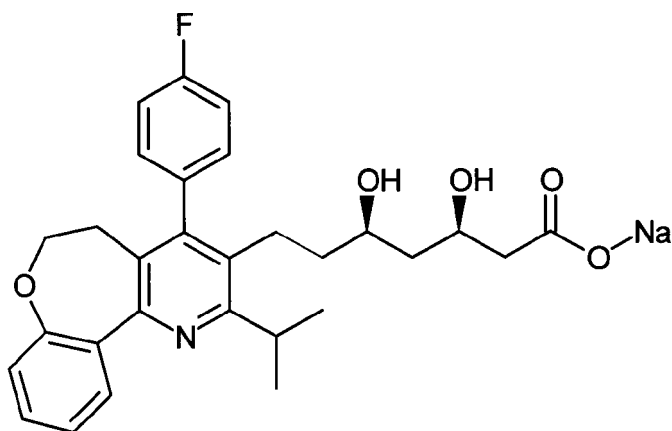
^1H NMR (CDCl_3) δ 0,90–1,00 (m, 1H); 1,20–1,35 (m, 7H); 1,727 (dd, $J=14,9$ Hz; 7,9 Hz, 1H); 1,955 (dd, $J=14,9$ Hz; 4 Hz, 1H); 2,399 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 3,424–3,490 (m, 2H); 4,00–4,10 (m, 1H); 4,386 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 4,954 (br s, 1H); 5,354 (dd, $J=16,2$ Hz; 5,3 Hz, 1H); 6,297 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,20–7,46 (m, 7H); 7,802 (dd, $J=7,9$ Hz; 1,8 Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

Elemzés: Kiszámítva $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{FNO}_5\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -ra:

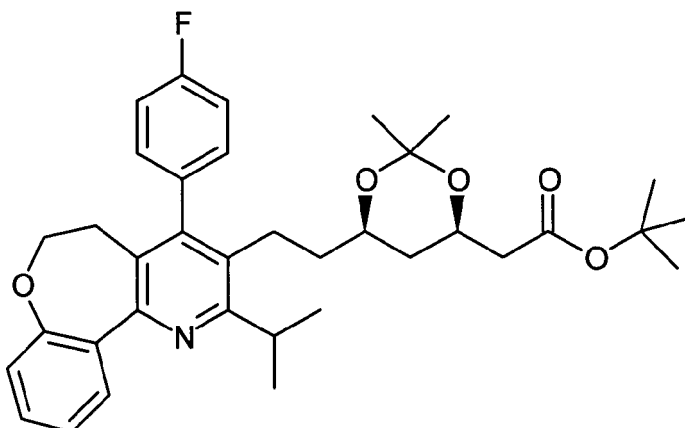
Számított: C, 65,53; H, 5,88; N, 2,64.

Talált: C, 65,46; H, 5,70; N, 2,52.

3. példa



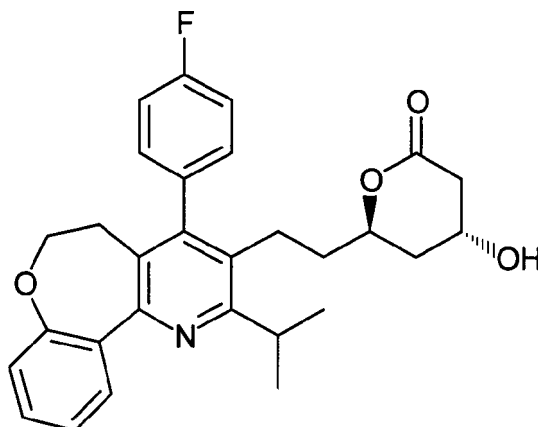
A.



A 2. példa G. része vegyületének 200 mg-ját (0,3403 mmól; 1 ekvivalens) hidrogénezzük $\sim 3,15 \cdot 10^5$ nyomású hidrogéngázzal 30 ml vízmentes metanolban 40 mg (20 tömeg%) 10% Pd/C-vel 2 órán át. A katalizátort mossuk metanol kis részleteivel, és a szűrletet koncentráljuk forgó bepárlóban vákuum segítségével. A maradékot szilícium-dioxid egyensúlyi kromatográfiával (2,5 cmx13 cm oszlop) tisztítjuk 3% etil-acetát/metilén-dikloriddal, így kapjuk meg a terméket 193 mg (0,3273 mmól; 96%) fehér habként. HPLC (Shimadzu YMC S-5 C18 4,6x50 mm oszlop, 4 perc gradiens, 4 ml/perc, UV kimutatás: 220 nm-nél; kiindulás: 60% B, befejezés: 100% B; A = metanol/víz 10:90+0,2% foszforsav); B = metanol/víz 90:10+0,2% foszforsav; retenciós idő: 4,35 perc (100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,902 (q, $J=12,3$ Hz, 1H); 1,27-1,60 (m, 24H); 2,212 (dd, $J=15,4$ Hz; 6,2 Hz, 1H); 2,25-2,42 (m, 4H); 2,50-2,60 (m, 1H); 3,336 (m, 1H); 3,599 (m, 1H); 4,10-4,20 (m, 1H); 4,328 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 7,067 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,1416 (d, $J=6,6$ Hz, 4H), 7,265 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,340 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,901 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 590 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B.

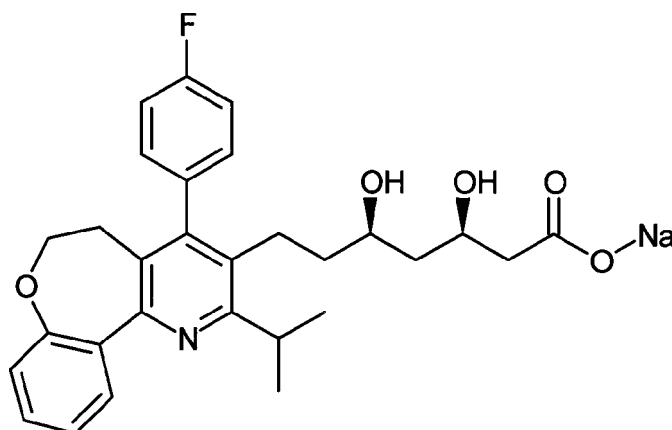


Az A. rész vegyületének 258 mg-ját (0,4375 mmól) feloldjuk 5 ml vízmentes metilén-dikloridban argon alatt, lehűtjük 0°C hőmér-

sékletre, és hozzáadunk 0,5 ml trifluor-ecetsavat. A kevertetést folytatjuk szobahőmérsékleten 7 órán át, amikor a reakció HPLC szerint teljessé válik. A reakcióelegyhez 25 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk, majd a reakcióelegyet hígítjuk 100 ml etil-acetáttal, és a rétegeket elválasztjuk. A szerves réteget telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és telített, vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton víztelenítjük, szűrjük, majd vákuumban koncentrálnak. A tisztítás szilícium-dioxidos egyensúlyi kromatográfiával (1,9 cm × 13 cm-es oszlop) 20% etil-acetát/metiléndikloriddal 163 mg (0,343 mmól; 78%) fehér habot ad. HPLC (Shimadzu, YMC S-5 C18 4,6×50 mm-es oszlop, 4 perc gradiens, 4 ml/perc, UV kimutatás 220 nm-nél; kiindulás: 60% B, befejezés: 100% B; A = metanol/víz 10:90+0,2% foszforsav; B = metanol/víz 90:10+0,2 foszforsav; retenciós idő: 3,81 perc (94,6%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37 (d, $J=6,6$ Hz, 6H); 1,45-1,85 (m, 4H); 2,40-2,75 (m, 6H); 3,327 (m, 1H); 4,285 (br s, 1H); 4,350 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 4,49 (m, 1H); 7,093 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,181 (d, $J=7,0$ Hz, 4H); 7,291 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,3697 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,912 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 476 ($M+H$) $^+$.

C.



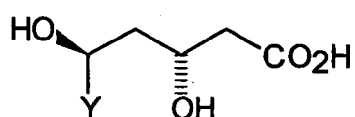
A B. rész vegyületéből 149 milligrammot (0,3133 mmól; 1 ekvivalens) feloldunk 3 ml tetrahidrofuranban és 0,392 ml (0,9616 mmól, 1,25 ekvivalens) 1 M vizes nátrium-hidroxid oldatban, és szobahőmérsékleten kevertetjük 30 percig. Az oldószert forgó bepárlóban vákuum alkalmazásával bepároljuk, és a maradékot nagyvákuum alatt szárítjuk. Egy SP207 gyanta oszlopot (1,9 cm x 10 cm) készítünk el a következőképpen: a gyantát üveg kromatográfiás oszlopba töltjük, amely el van három frittelt korong támasztékkal, és a gyantát egymás után mossuk 15 ml telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, 15 ml telített, vizes nátrium-klorid oldattal, és 100 ml Milli-Q vízzel. A szárított maradékot 8 ml Milli-Q vízzel felvesszük, és óvatosan felvisszük az oszlop tetejére. Az oszlopot eluáljuk 100 ml Milli-Q vízzel, 60 ml 10% acetonitril/vízzel, 60 ml 20% acetonitril/vízzel és 100 ml 25% acetonitril/vízzel. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és forgó bepárlóban kis térfogatra koncentrálnak, majd átvisszük 40 ml-es liofilező edénybe. Az edény tartalmát acetonszárazjég fürdőben lefagyasztjuk, és liofilizáljuk. Ez 149 mg (0,289 mmól; 92%) terméket ad fehér liofilizátumként. HPLC (Shimadzu, YMC S-5 C18 4,6x50 mm-es oszlop, 4 perc gradiens, 4 ml/perc, UV kimutatás 220 nm-nél; kiindulás: 60% B, befejezés: 100% B; A = metanol/víz 10:90+0,2% foszforsav; B = metanol/víz 90:10+0,2% foszforsav); retenciós idő: 3,58 perc (92,9%).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,048-1,105 (m, 1H); 1,232-1.50 (m, 9H); 1,750 (dd, $J=14,9$ Hz; 8,3 Hz, 1H); 1,966 (dd, $J=14,9$ Hz; 4,0 Hz, 1H); 2,298-2,356 (m, 3H); 3,335-3,424 (m, 2H); 3,616-3,656 (m, 1H);

4,3166 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 4,711 (br s, 1H); 7,098 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,276-7,43 (m, 6H); 7,773 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); MS (ESI +Q) m/z 494 $(M+H)^+$ a savas formához.

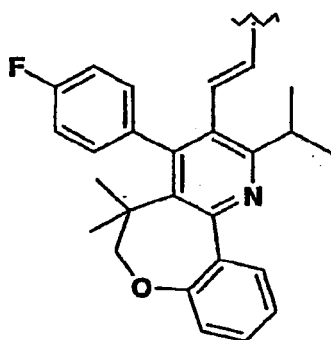
Az ez után következő példákat a leírásban és kiviteli példákban ismertetett munkamenetek alkalmazásával állíthatjuk elő.

4-26. példák

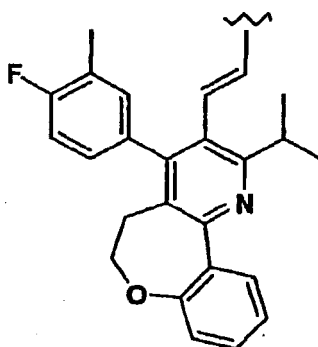


(Y jelentése az alábbiakban megadott).

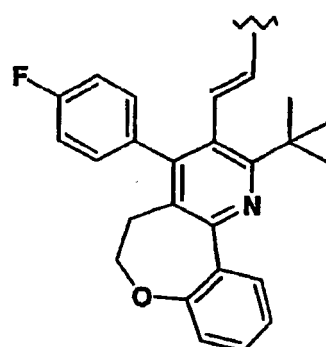
4. példa



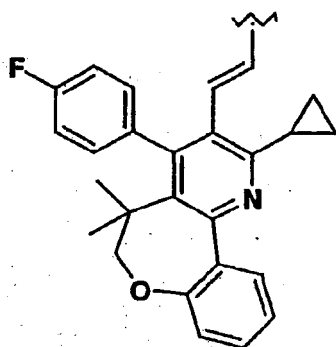
5. példa



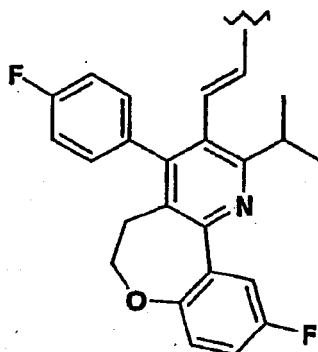
6. példa



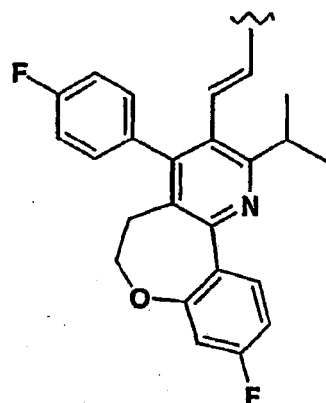
7. példa

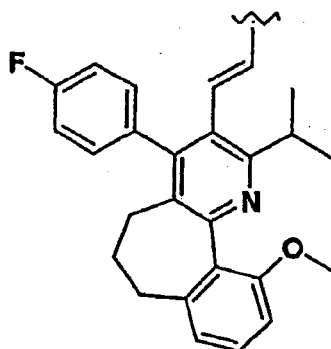
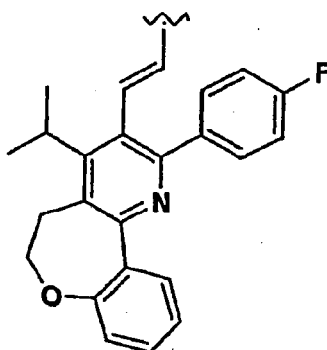
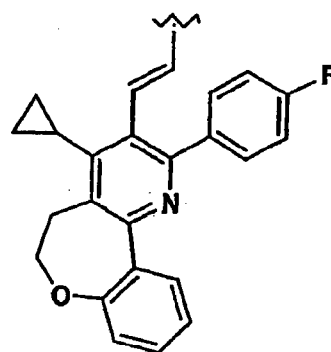
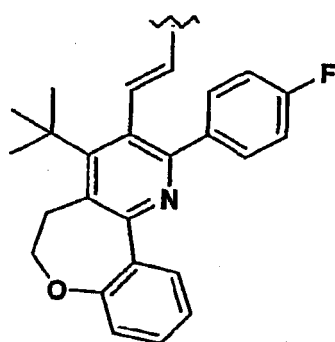
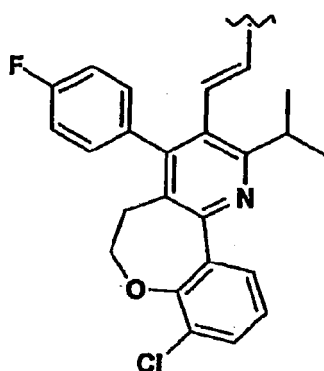
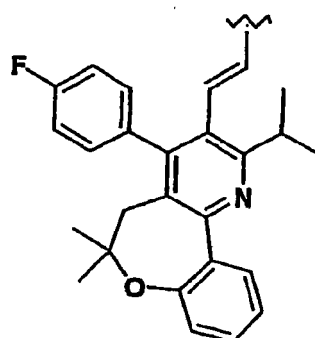
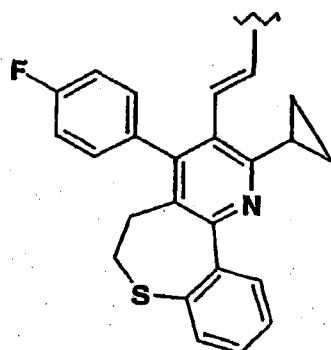
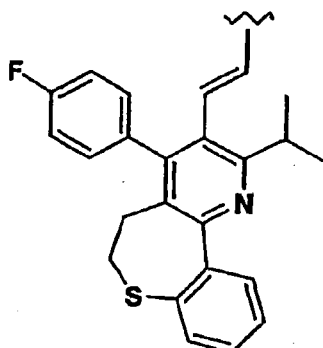
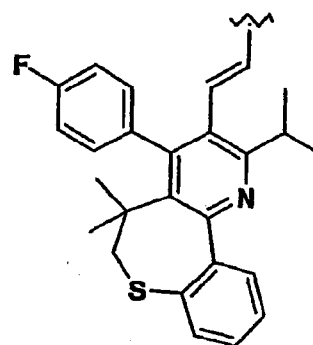


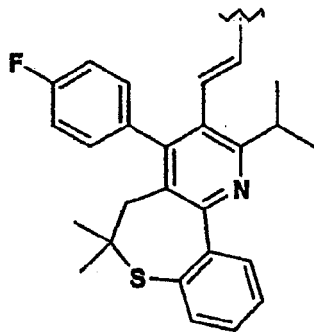
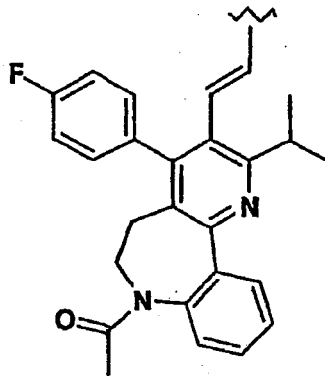
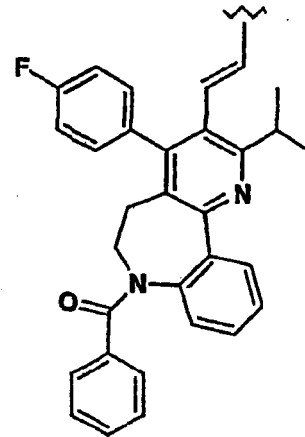
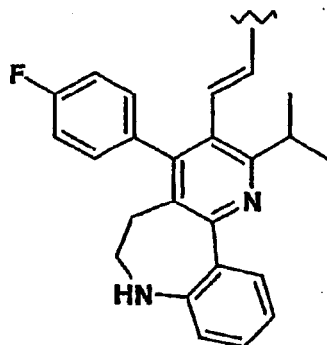
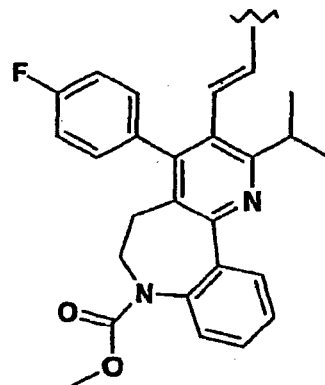
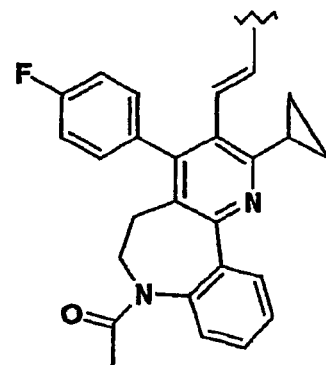
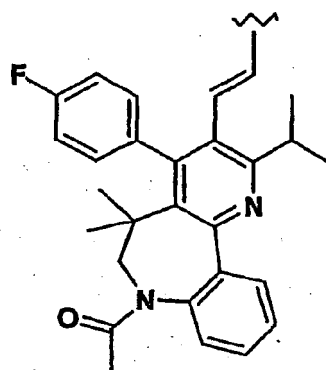
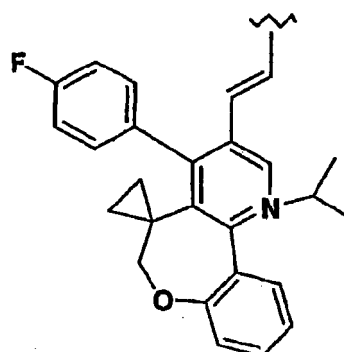
8. példa

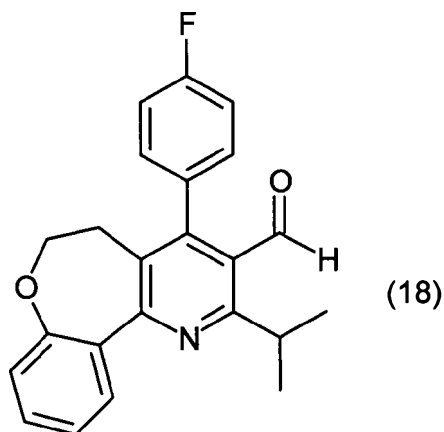


9. példa



10. példa11. példa12. példa13. példa14. példa15. példa16. példa17. példa18. példa

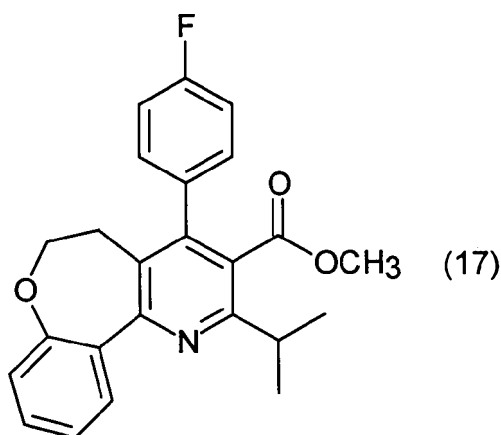
19. példa20. példa21. példa22. példa23. példa24. példa25. példa26. példa

27. példa**A (18) piridinkarbaldehyd előállítása (5. reakcióvázlat)**

Az 5. reakcióvázlatban körvonalazott munkamenetet követve a 27. példa aldehidjét kapjuk meg.

Az aldehid előállításának tipikus példáját adjuk meg a következőkben.

Mágneses keverővel és nitrogén bevezetővel felszerelt 500 ml-es, kerekfenekű lombikba betáplálunk 50 ml (128,4 mmól) (17) vegyületet (5. reakcióvázlat)



(amelyet úgy állítunk elő, ahogyan a 2. példa A., B. és C. részeiben leírjuk, azzal a kivétellel, hogy metil-izobutiril-acetátot etil-izobutiril-acetáttal helyettesítjük) és 170 ml toluolt. Az elegyet 20-25°C hőmérsékleten kevertetjük, amíg tiszta oldatot kapunk. 57,8 ml (192,6 mmól) 65%-os toluolos Red-Al

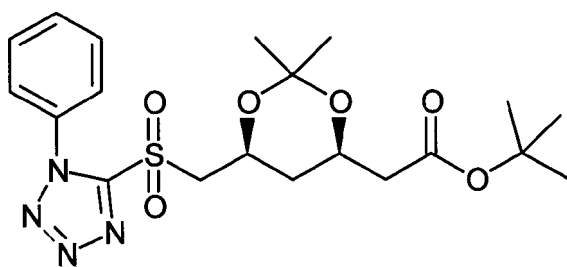


oldatot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 80°C hőmérsékleten melegítjük, amíg a reakció teljessé válik HPLC-vel meghatározva. A reakcióelegyet lehűtjük ~20°C hőmérsékletre, és a reakciót leállítjuk a reakcióelegyet 495 ml hideg, (0-5°C) 20%-os sósavoldatba öntve. A fázisokat elkülönítjük, és a használt toluolos oldatot előntjük. A vizes fázis pH-ját beállítjuk <0-ról 4-5-re 10 M nátrium-hidroxid oldattal. 500 ml etil-acetátot adunk hozzá, és a pH beállítást folytatjuk 7 és 8 közé. A fázisokat elkülönítjük. A vizes fázist extraháljuk további etil-acetáttal (2×500 ml). Az egyesített dús etil-acetátos oldatot 3×250 ml vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson koncentráljuk ~465 ml-re. Ezt az oldatot átvisszük a következő oxidációs lépésbe.

Az előzőekben kapott dús etil-acetátos oldatot betápláljuk egy mechanikus keverővel, hőmérséklet-szabályozóval és adagoló-töltcsérrel ellátott 1 literes, háromnyakú lombikba, és lehűtjük 0-5°C hőmérsékletre. A zagyhoz 1,53 g (12,8 mmól) kálium-bromidot és 0,20 g (1,28 mmól) 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-oxit (TEMPO) adunk hozzá. 212,1 ml nátrium-hipoklorit oldat pH-ját ~9,1-re állítjuk be, és hozzáadjuk a zagyhoz olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet 0-5°C között maradjon. A kevertést folytatjuk 0-5°C hőmérsékleten, amíg a reakció a HPLC szerint teljessé nem válik. A vizes fázist 2×200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített dús szerves fázisokat mossuk 75 ml telített vizes nátrium-tioszulfát oldat és 75 ml víz 1:1 arányú elegyével, majd a dús szerves fázis mosása következik 250 ml 1 M nátrium-hidroxid oldattal. A dús szerves fázist 250 ml vízzel mossuk, és ~100 ml-re koncentráljuk csökkentett nyomáson. 400 ml izopropanolt adunk hozzá, és a kapott elegyet forraljuk vissza-

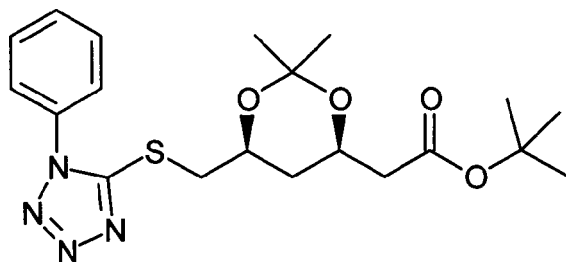
folyató hűtő alkalmazása mellett (80-85°C). Az oldatot ~250 ml térfogatra desztilláljuk. 50 ml vizet adunk hozzá, és a kristályos zagyot 70-80°C hőmérsékleten 1 órán át kevertetjük, majd hagyjuk lehűlni 20-25°C hőmérsékletre legalább 1 órán át. A zagyot 20-25°C hőmérsékleten tartjuk legalább 1 órán át, majd a szilárd anyagot Büchner tölcséren szűrve összegyűjtjük. A szűrőpogácsát 2×50 ml hideg (0°C) izopropanol/víz 4:1 eleggyel mossuk, és állandó tömegig szárítjuk vákuum alatt 40°C hőmérsékleten, így kapjuk meg a cím szerinti aldehidet.

28. példa



(16) (5. reakcióvázlat)

A. A (15) szulfid előállítása



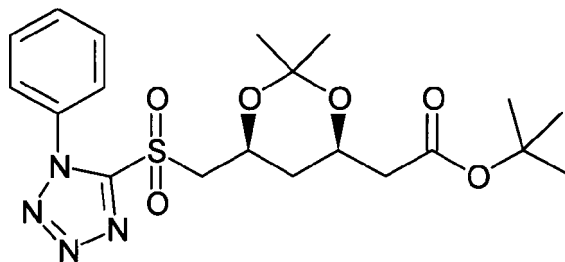
(15) (5. reakcióvázlat)

Egy 250 ml-es lombikba betáplálunk 10,0 g (38,41 mmól) Kaneka-alkoholt (12) (6. reakcióvázlat), 100 ml metilén-kloridot és 11,75 ml (84,51 mmól) trietil-amint, és az elegyet lehűtjük -30°C hőmérsékletre. 7,11 ml (42,25 mmól) trifluor-ecetsav anhidridet adunk hozzá ~15 perc alatt egy fecskendőn keresztül olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet -35°C és -25°C között maradjon. A reakcióelegyet -30°C hőmérsékleten kevertetjük ~30 percig, és



TLC-vel ellenőrizzük a Kaneka-alkohol eltűnését. 7,19 ml (40,34 mmól) 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol 50 ml metilén-dikloriddal készített zagyát adjuk hozzá a trifluor-acetátos oldathoz. Miután a reakció teljessé vált, 100 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet kevertetjük ~5 percig. A fázisokat elkülönítjük, és a vizes fázist eldobjuk. A dús szerves fázist 100 ml vízzel mossuk ~5 percig, és a fázisokat elkülönítjük. A dús szerves fázist 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk ~25 percig, és a fázisokat elkülönítjük. A dús szerves fázist ~50 ml-re koncentrálnak. Az oldatot átvisszük a következő lépésbe további transzformáláshoz.

B. A (16) szulfon előállítása

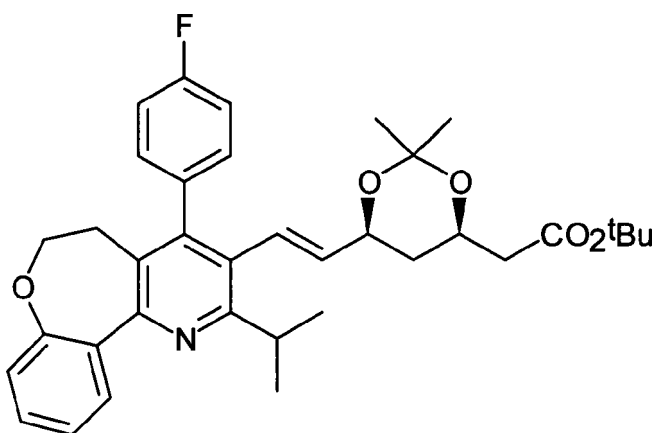


150 ml izopropanolt adunk az A. rész szulfidjának oldatához az előző lépésből. Az oldatot lehűtjük 0-5°C hőmérsékletre. A szulfid kevertetett oldatához 4,75 g (3,84 mmól) ammónium-heptamolibdát-tetrahidrát $[(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ oldatát adjuk 30%-os hidrogén-peroxidban cseppenként ~15 perc alatt, az oldat hőmérsékletét 0-5°C között tartva. A szulfid átalakulását szulfonná HPLC-vel követjük, ez ~24 óra. Miután a reakció teljessé vált, a metilén-dikloridot kidesztilláljuk. Az edény hőmérsékletét 25°C alatt tartjuk. A kristályos zagyot desztilláljuk ~230 ml térfogatra izopropanollal, és a kapott zagyot legalább 1 órán át kevertetjük 20-22°C hőmérsékleten. A szilárd anyagot vákuummal

szűrjük, a szűrőpogácsát 25 ml izopropanol/vízzel (4:1) mossuk, majd vákuum alatt szárítjuk 40°C hőmérsékleten állandó tömegig, így kapunk 12,8g (74%) cím szerinti szulfont fehér, kristályos, szilárd anyagként.

29. példa

A (19) olefin előállítása



Az 5. reakcióvázlatban és a hozzá tartozó leírásban ismertetett munkamenetet követve a 27. példa piridin származékát és a 28. példa szulfonját alkalmazzuk a cím szerinti vegyület előállításához.

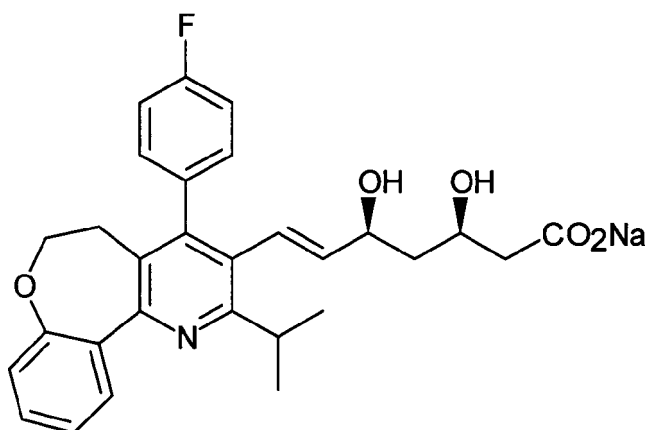
A 29. példa vegyületének tipikus előállítási példáját a következőkben ismertetjük.

Nitrogéngázzal átöblített, háromnyakú lombikba betáplálunk 5 g (13,9 mmól) 27. példa szerinti piridin származékot (18), 6,9 g (15,3 mmól) 28. példa szerinti szulfont (16) és 75 ml tetrahidrofuránt. A kevertetett oldatot lehűtjük -74- -78°C hőmérsékletre. Lassan betáplálunk 15,3 ml (15,3 mmól) 1 M tetrahidrofurános bisz(trimetil-szilil)amidot olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet -70°C és -78°C között maradjon. Miután a bázis beadása teljessé vált, a reakcióelegy hőmérsékletét felemeljük ~-45°C-ra ~15

perc alatt. A kevertetett reakciót leállítjuk -70°C hőmérsékleten 7,5 ml telített, vizes ammónium-klorid oldat és 38 ml víz lassú hozzáadásával. A szárazjeges fürdőt eltávolítjuk, és az oldatot felmelegítjük $20-25^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletre. A reakcióelegyhez 50 ml etil-acetátot adunk hozzá, és az elegyet rázatjuk, majd a rétegeket elkülönítjük. A szerves réteget 2×38 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, majd 25 ml nátrium-klorid oldattal, és 50 ml térfogatra koncentrálnak. 50 ml acetonitrilt adunk hozzá, és az oldatot 50 ml térfogatra koncentrálnak. Ezt a lépést megismételjük. ~5-6 ml vizet adunk lassan a forró oldathoz ($60-70^{\circ}\text{C}$), amíg elérjük a zavarosodási pontot. A vékony zagyot 30 percig tartjuk magas hőmérsékleten, majd lassan hűtjük több órán át kevertetés mellett. A terméket szűrjük, a szűrőpogácsát acetonitril és víz 3:1 arányú elegyével mossuk, majd szárítjuk, így kapjuk meg a cím szerinti vegyületet.

30. példa

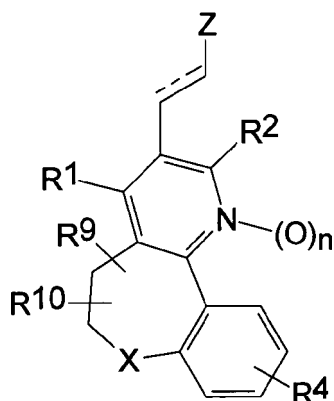
A végtermék előállítása



A 3. példa B. és C. részeinek munkamenetét követve a 29. példa vegyületeit használjuk fel a cím szerinti vegyület előállítására nátriumsó formájában.

Szabadalmi igénypontok

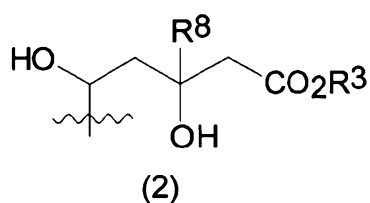
1. A



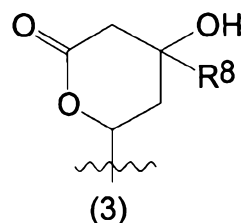
általános képletű vegyületek — amely képletben

X jelentése -O- vagy, -S- csoport vagy -NR⁷- általános képletű csoport;

Z jelentése



vagy



általános képletű csoport;

n értéke 0 vagy 1;

R¹ és R² jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül alkil-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkenil-, cikloalkenil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroaril-csoport lehet;

R³ jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R⁴ jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy trifluor-metil-, hidroxil-, alkil-, alkoxi-, alkanoil-amino-, aroil-amino- vagy ciano-csoport;

R⁷ jelentése hidrogénatom vagy alkil-, aril-, alkanoil-, aroil-

vagy alkoxi-karbonil-csoport;

R^8 elentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkil-csoport;

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző és egymástól függetlenül lehet hidrogénatom vagy alkil-csoport, vagy ahol az R^9 és R^{10} legalább egyikének jelentése alkil-csoport, R^9 és R^{10} azzal a szénatommal vagy szénatomokkal együtt, amelyekhez rögzítve vannak, 3-7 tagú karbociklusos gyűrűt képezhetnek, amely magában foglalhat egy spirociklusos gyűrűt; és

- - - egyes- vagy kettős kötést képvisel (amely lehet cisz- vagy transz) —

és gyógyászatilag elfogadható sóik (amelyekben R^3 jelentése hidrogénatom), észtereik, előgyógyszer (prodrug) észtereik és összes sztereoizomereik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

- - - jelentése kettős kötés, amely transz.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek — amelyekben

R_1 jelentése aril-csoport;

R^2 jelentése alkil-, cikloalkil-, vagy aril-csoport;

R^4 jelentése hidrogénatom;

n értéke 0;

X jelentése oxigénatom; és

- - - jelentése transz kettős kötés —

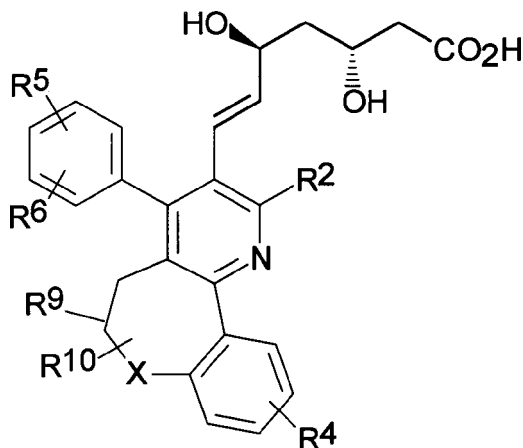
szabad sav vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém só vagy aminosav só formájában.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

R^1 jelentése 4-fluor-fenil-, 4-fluor-3-metil-fenil- vagy 3,5-dimetil-fenil-csoport; és

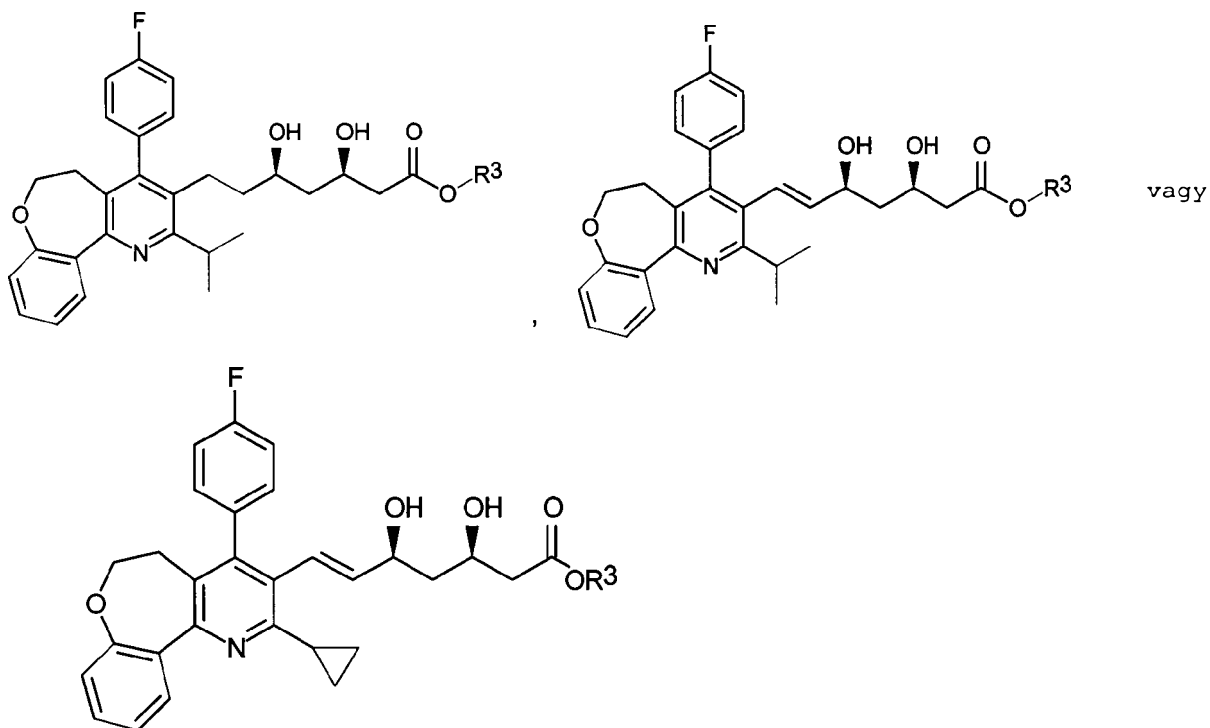
R^2 jelentése izopropil-, terc-butil- vagy ciklopropil-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti



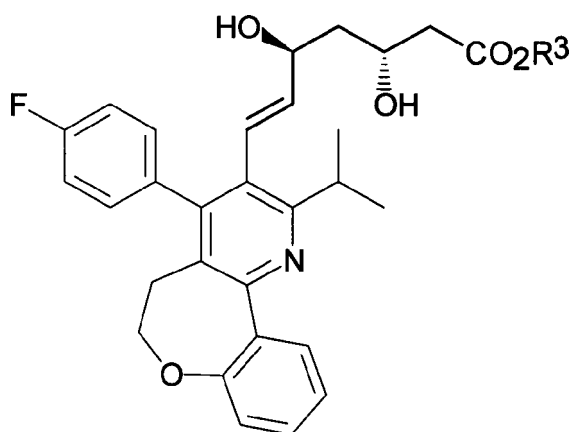
általános képletű vegyületek vagy alkálifém- vagy alkáliföldfém sóik vagy aminosav sóik vagy savaddíciós sóik a megfelelő δ lakton piridinje révén, amelyekben R^5 és R^6 jelentése azonos vagy különböző és hidrogén- vagy halogénatom vagy alkil-csoport; és R^2 jelentése alkil- vagy cikloalkil-csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti,



általános képletű vegyületek, amelyekben R^3 jelentése hidrogén-

7. A



9. Gyógyszerkombináció, amely egy 1. igénypont szerinti HMG CoA reduktáz inhibitor vegyületet és egy vagy több hipolipidémiás szert vagy lipidcsökkentő szert vagy lipid szert vagy lipid módosító szert és/vagy egy vagy több más típusú terápiás szert, ide értve diabetesz elleni szereket, elhízás elleni szereket, magas vérnyomás elleni szereket, vérlemezke aggregálódás gátlókat, demencia ellenes szereket, Alzheimer-kór elleni szereket, csontritkulás elleni szereket, és/vagy hormon helyettesítő terápiás szereket, és/vagy más szív- és érrendszeri szereket (ide értve az angina elleni szereket, aritmia elleni szereket,



ateroszklerózis elleni szereket, gyulladásgátló szereket, artritisz elleni szereket, vérlemezke elleni szereket, szívelégtelenség elleni szereket), rákellenes szereket, fertőzés elleni szereket, hormon helyettesítő szereket, növekedési hormon szekretagógokat, szelektív androgén receptor modulátorokat és/vagy immunmodulátor szereket tartalmaz.

10. A 9. igénypont szerinti kombináció, amelyben az alkalmazott hipolipidémiás szer vagy lipidcsökkentő szer vagy más lipid szer vagy lipid módosító szer vagy ateroszklerózis elleni szer magában foglal 1, 2, 3 vagy több MTP inhibitort, HMG CoA reduktáz inhibitort, szkvalén szintetáz inhibitort, fibrinsav származékokat, PPAR α agonistákat, PPAR kettős α/γ agonistákat, PPAR δ agonistákat, ACAT inhibitorokat, lipoxigenáz inhibitorokat, koleszterin abszorpció inhibitorokat, csípőbéli Na^+ /epesav együtt-szállítás inhibitorokat, LDL receptor aktivitás felülszabályozókat, koleszteril-észter transzfer fehérje inhibitorokat, epesav szekvesztránsokat vagy nikotinsavat és származékait, ATP citrát liáz inhibitorokat, fitoösztrogén vegyületeket, HDL felülszabályozókat, LDL katabolizmus promótereket, antioxidánsokat, PLA-2 inhibitorokat, antihomocisztein szereket, HMG CoA szintetáz inhibitorokat, lanoszterin demetiláz inhibitorokat, vagy szterin szabályozó elem kötő I-fehérje szereket;

amelyekben a kívánt esetben alkalmazott diabetesz elleni szer 1, 2, 3 vagy több diabetesz elleni szer vagy hiperglikémia elleni szer, ide értve az inzulin szekretagógokat, vagy inzulin érzékenyítőket, amelyek magukban foglalhatnak biguanidokat, szulfonil-karbamidokat, PTB-1B inhibitorokat, aldóz reduktáz in-



hibitorokat, glukozidáz inhibitorokat, PPAR γ agonistákat, PPAR α agonistákat, PPAR δ antagonistákat vagy agonistákat, aP2 inhibitorokat, PPAR α/γ kettős agonistákat, dipeptidil peptidáz IV (DP4) inhibitorokat; SGLT2 inhibitorokat, glikogén foszforiláz inhibitorokat, és/vagy meglitidineket, inzulint, és/vagy glukagon-szerű peptid-1-et (GLP-1) vagy ezek utánzóit (mimetikumok);

amelyben a kívánt esetben alkalmazott más típusú terápiás szer 1, 2, 3 vagy több elhízás elleni szer, amely béta-3-adrenerg agonista, lipáz inhibitor, szerotonin (és dopamin) újrafelvétel inhibitor, aP2 inhibitor, tiroid receptor béta gyógyszer, étvágycsökkentő szer, PTB-1B inhibitor, CCKA agonista, neuropeptid Y antagonist, melanokortin-4-receptor agonista, PPAR módosító, amely egy PPAR γ antagonist, PPAR α agonista és/vagy PPAR δ antagonist, egy leptin inhibitor, mint leptin receptor aktivátor, zsírsav oxidáció túlszabályozó vagy induktor;

amelyben a lipid módosító szer egy MTP inhibitor, HMG CoA reduktáz inhibitor, szkvalén szintetáz inhibitor, fibrinsav származék, LDL receptor aktivitás felülszabályozó, lipoxigenáz inhibitor vagy ACAT inhibitor, és a további lipid szer egy koleszteril észter transzfer fehérje inhibitor;

amelyben az alkalmazott magas vérnyomás elleni szer egy ACE inhibitor, angiotenzin II receptor antagonist, NEP inhibitor, NEP/ACE inhibitor, kalcium csatorna blokkoló, T-csatorna kalcium antagonist, β -adrenerg blokkoló, egy diuretikum, α -adrenerg blokkoló, kettős tevékenységű receptor antagonist (DARA) vagy szívelégtelenség gyógyszer.



11. A 10. igénypont szerinti kombináció, amelyben a diabetesz elleni szer 1, 2, 3 vagy több az alábbi közül: metformin, gliburid, glimepirid, glipirid, glipizid, klór-propamid, gliklazid, akarbóz, miglitol, pioglitazon, troglitazon, roziglitazon, inzulin, G1-262570, izaglitazon, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinid, nateglinid, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 és/vagy NVP-DDP-728A;

amelyben az elhízás elleni szer orlisztát, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, szibutramin, topiramát, axokin, dexanfetamin, fentermin, fenil-propanolamin, és/vagy mazindol, P57 vagy CP-644673 (Pfizer);

amelyben a lipid módosító szer pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, roszuvasztatin, fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, avaszimibe, TS-962, MD-700, kolesztagén, niacin és/vagy LY295427;

amelyben a magas vérnyomás elleni szer egy ACE inhibitor, amely kaptopril, foszinopril, enalapril, lizinopril, kvinapril, benazepril, fentiapril, ramipril vagy moexipril;

egy NEP/ACE inhibitor, amely omapatrilat, gemopatrilat vagy CGS 30440;

egy angiotenzin II. receptor antagonist, amely irbeszartan, loszartan vagy valszartan;

amlodipin bezilát, prazoszin.HCl, verapamil, nifedipin, nadolol, propranolol vagy klonidin.HCl, karvediol, atenolol, hidroklor-tiazid, toraszemid, furoszemid, spironolakton vagy



indapamid;

amelyben a vérlemezke aggregálódás inhibitor aszpirin, klopido-rel, tiklopidin, dipiridamol, ifetroban, abciximab, tirofiban, eftifibatid vagy anagrelid;

amelyben a más terápiás szer egy Alzheimer-kór ellenes szer vagy demencia ellenes szer, amely takrin.HCl (Cognex), donepezil (Aricept), γ -szekretáz inhibitor, β -szekretáz inhibitor és/vagy magas vérnyomás elleni szer;

csonttritkulás elleni szer, amely parotiroid hormon, bifoszfónát, alendronát, Ca-receptor agonista vagy progesztin receptor agonista;

hormon helyettesítő terápiás szer, amely szelektív ösztrogén receptor modulátor (SERM);

tirozin kináz inhibitor;

szelektív androgén receptor modulátor;

aritmia elleni szer, amely β -blokkoló, vagy kalcium csatorna blokkoló, vagy α -adrenerg blokkoló;

koenzim Q 10. alcsoport;

olyan szer, amely felülszabályozza a III. típusú endoteliális sejt salétromsav szintetáz;

porcvédő (kondroprotektív) vegyület, amely poliszulfatált glikozamino-glikán (PSGAG), glükóz-amin, kondroitin-szulfát (CS), hialuronsav (HA), pentozán-poliszulfát (PPS), doxiciklin vagy minociklin;

ciklooxygenáz (COX)-2 inhibitor, amely Celebrex (Searle) vagy Vioxx (Merck), vagy glikoprotein IIa/IIIb receptor antagonist;

5-HT újrafelvétel gátló;

növekedési hormon szekretagóg;

ateroszklerózis elleni szer;

fertőzés elleni szer, vagy immunszuppresszáns szer transzplantációknál való alkalmazásra, vagy egy antineoplasztikus szer.

12. A 10. igénypont szerinti kombináció, amelyben egy HMG CoA reduktáz inhibitor vegyület egy ACE inhibitorral vagy egy NEP/ACE inhibitorral van kombinálva.

13. A 12. igénypont szerinti kombináció, amelyben a HMG CoA reduktáz inhibitor vegyület egy ACE inhibitorral van kombinálva, amely rampipril;

ahol a HMG CoA reduktáz inhibitor egy NEP/ACE inhibitorral van kombinációban, amely omapatrilat vagy gemopatrilat;

ahol a HMG CoA reduktáz inhibitor egy vérlemezke aggregálódást gátló szerrel van kombinálva.

14. A 13. igénypont szerinti kombináció, amelyben a vérlemezke aggregálódást gátló szer klopido-rel vagy aszpirin, vagy klopido-rel vagy aszpirin kombinációja.

15. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása koleszterin bioszintézis gátlására vagy vérszérum koleszterin szintek csökkentésére és/vagy vér koleszterin szintek módosítására, LDL koleszterin csökkentésére és/vagy HDL koleszterin növelésére, vagy diszlipidémia, kevert diszlipidémia, LDL Pattern B, LDL Pattern A, hiperlipidémia, hiperkoleszterolémia, hipo- α -lipoproteinémia, hiperlipoproteinémia vagy hipertrigliceridémia, vagy az apolipoprotein B metabolizmus más rendellenességei keze-



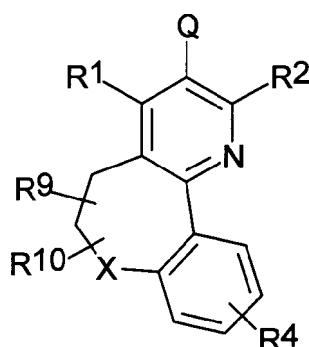
lésére, vagy az Lp(a) szintek csökkentésére, vagy más koleszterinnel kapcsolatos betegségek kezelésére vagy megelőzésére, vagy az ateroszklerózis kezelésére, megelőzésére vagy előrehaladásának visszafordítására, vagy az Alzheimer-kór megelőzésére vagy kezelésére, vagy a csontritkulás és/vagy osteopénia megelőzésére vagy kezelésére, vagy gyulladásos markerek csökkentésére, C-reaktív fehérje csökkentésére, vagy kis fokozatú vaszkuláris gyulladás megelőzésére vagy kezelésére, vagy szélütés megelőzésére vagy kezelésére, vagy demencia megelőzésére vagy kezelésére, vagy szívkoszorúér-betegség megelőzésére vagy kezelésére, és szívizom infarktus primer és szekunder megelőzésére, vagy stabil és ingadozó angina megelőzésére vagy kezelésére, vagy szívkoszorúér események elsődleges megelőzésére, vagy szív- és érrendszeri események másodlagos megelőzésére, vagy perifériás érbetegség megelőzésére vagy kezelésére, perifériás arteriális betegségek megelőzésére vagy kezelésére, vagy akut vaszkuláris szindrómák megelőzésére vagy kezelésére, vagy az átmeneti szívizom revaszkularizációs munkamenetek kockázatának megelőzésére vagy csökkentésére, vagy mikrovaszkuláris betegségek, mint nefropátia, neuropátia, retinopátia és nefrotikus szindróma megelőzésére vagy kezelésére, vagy magas vérnyomás megelőzésére vagy kezelésére, vagy I. típusú diabetesz, II. típusú diabetesz és rokon betegségek, inzulin ellenállás, hiperglikémia, hiperinzulinémia, zsírsavak vagy glicerin emelt vérszintjei, elhízás, LDL Pattern B, LDL Pattern A, X szindróma, diabeteszes komplikációk, diszmetabolikus szindróma és rokon betegségek és szexuális diszfunkció megelőzésére és kezelésére, rosszindulatú elváltozások, elő-rosszindulatú elváltozások, gyomor- és bél-



rendszeri rosszindulatú jelenségek, liposzarkómák és epitheliális tumorok, rák által indukált aszténia (kimerültség), ingerelhető bélszindróma, Crohn-féle betegség, gyomorfekély és epekövek, és HIV fertőzés, gyógyszer által indukált lipodisztrófia és burjánzások betegségek megelőzésére vagy gyógyítására, koagulációs homeosztázis javítására, PAI-1 aktivitás csökkentésére, fibrinogén csökkentésére, és/vagy vérlemezke-aggregálódás csökkentésére és/vagy endoteliális működés javítására szolgáló gyógyszerek előállítására.

16. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása egy hipolipidémiás szerrel és/vagy egy lipid módosító szerrel és/vagy egy diabetesz elleni szerrel és/vagy kardiovaszkuláris szerrel, cerebrovaszkuláris és/vagy más típusú szerrel kombinálva koleszterinnel kapcsolatos betegségek, diabetesz és ezzel kapcsolatos betegségek, kardiovaszkuláris betegségek, cerebrovaszkuláris betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerkombinációk előállítására.

17. A



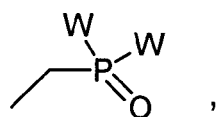
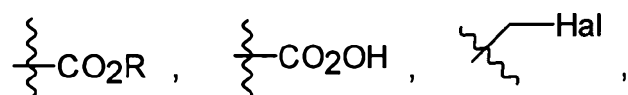
általános képletű vegyületek, amelyekben

X jelentése oxigénatom vagy kénatom vagy $-NR^7-$ általános képletű csoport, ahol R^7 jelentése hidrogénatom vagy alkil-, aril-, alkanoil-, aroil- vagy alkoxi-karbonil-csoport;

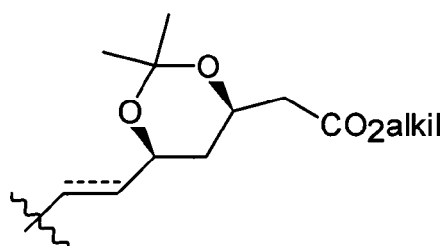
R^1 és R^2 jelentése azonos vagy különböző, és egymástól függetlenül alkil-, aril-alkil-, cikloalkil-, alkenil-, cikloalkenil-, aril-, heteroaril- vagy cikloheteroalkil-csoport;

R^9 és R^{10} jelentése azonos vagy különböző, és egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-csoport, vagy R^9 és R^{10} azzal a szénatommal vagy azokkal a szénatomokkal együtt, amely(ek)hez rögzítve vannak, 3-7 tagú karbociklusos gyűrűt képeznek;

Q jelentése



vagy



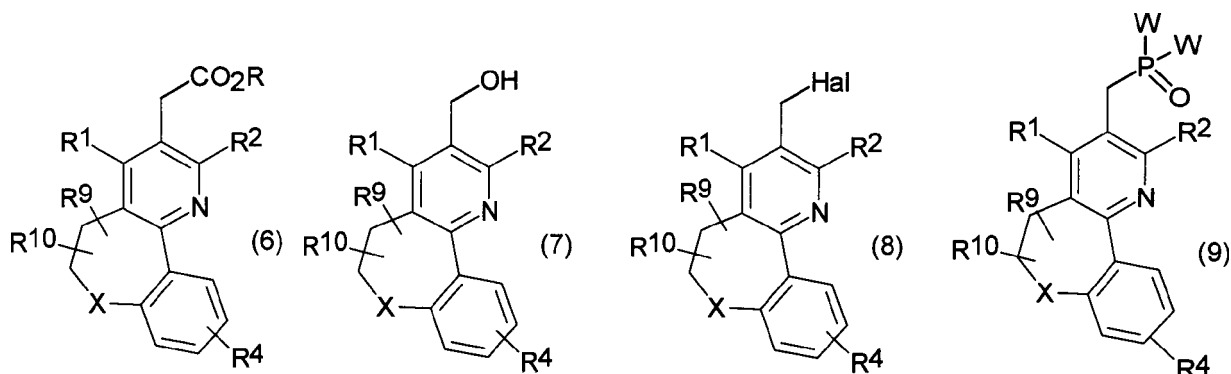
képletű vagy általános képletű csoport, amelyekben

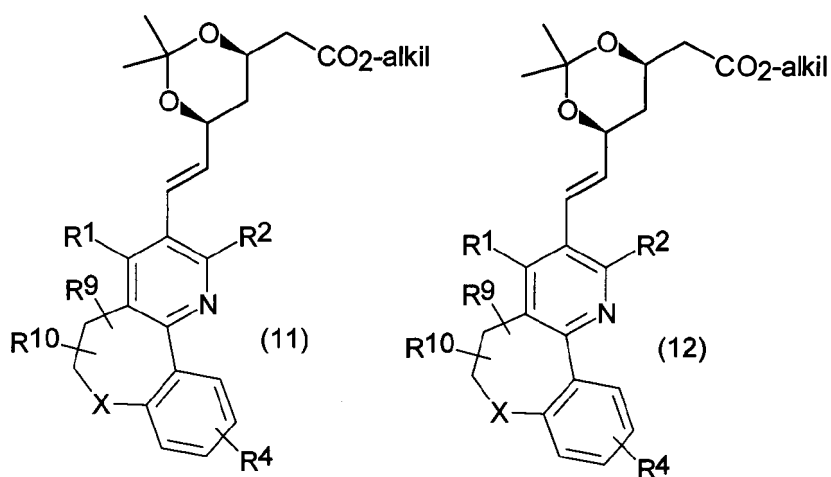
R jelentése alkilcsoport,

Hal jelentése halogénatom, és

W jelentése aril-, alkil- vagy alkoxi-csoport.

18. A 17. igénypont szerinti





általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése alkil-csoport, Hal jelentése halogénatom, és W jelentése aril-, alkil- vagy alkoxi-csoport.

A meghatalmazott:

Dr. János K. ...
az S.R.G. ...
H-1052 Budapest ...
Telefon: ...

nyq nélkül

2008. 10. 09.

PK