

(19)



(10) **LT IP418 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP418**

(51) Int. Cl. (2006): **C12N 9/99**
A61K 31/155

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 15**

A61K 31/165

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1993 09 25**

A61K 31/17

A61K 31/21

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

A61K 31/275

A61P 3/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

A61P 9/00

A61P 43/00

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

C07C 233/00

C07C 271/00

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

C07C 275/00

C07C 279/00

(30) Prioritetas: **8827152, 1988 11 21, GB**
4742525, 1989 11 20, SU

C07C 327/00

C07C 335/00

(71) Pareiškėjas:

**THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, Unicorn House, 160 Euston Road,
London NW1 2BP, GB**

(72) Išradėjas:

William Paul JACKSON, GB
Clifford John HARRIS, GB
John Gordon DANN, GB
Kevin Julian O'CONNOR, GB
Robert Frederick Geoffrey BOOTH, GB

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Antiaterosklerotiniai diarilo junginiai

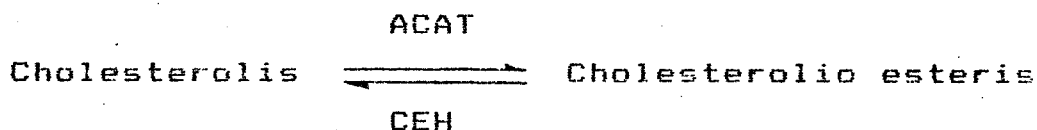
(57) Referatas:

—

ANTI-ATEROSKLEROTINIAI DIARILO JUNGINIAI

Šis išradimas siejamas su naujais diariilo junginiais, jų gamybos būdais, su preparatais, į kurias jie įeina, bei jų naudojimu medicinoje, ypač aterosklerozės profilaktikai ar gydymui.

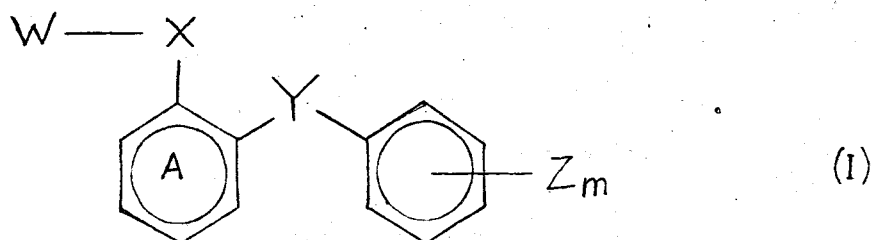
Intraląstelini cholesterolio esterimetabolizmą arterijų sienelėse sąlygoja daugelis fermentų, jų tarpe acil-kofermentas A: cholesterolio aciltransferazė (ACAT), cholesterolio esterio hidrolazė (CEH), rūgšti cholesterolio hidrolazė ir cholesterolio esterazė. Atrodo, kad ACAT ir cholesterolio esterio hidrolazė reguliuoja stacionarią cholesterolio esterio koncentraciją arterijų sienelėse:



ACAT gali vaidinti svarbų vaidmenį ir cholesterolio absorbcijoje skrandyje ir žarnyne, nes: (a) daugiau kaip 90 % limfoje pasirodančio cholesterolio yra esterifikuojama, (b) buvo pastebėtas ženklus ACAT aktyvumas kai kurių gyvūnų rūšių žarnyno gleivinės ląstelėse, (c) didžiausio ACAT aktyvumo žarnyne vieta yra tuščioji žarna, kurioje absorbuojama didžioji dalis cholesterolio, (d) ACAT aktyvumo padidėjimas tuščiojoje žarnoje atitinka cholesterolio padidėjimą maiste ir (e) ACAT aktyvumas ženkliai padidėja gyvūnuose, turinčiuose eksperimentinę aterosklerozę bei žmogaus aterosklerotiniuose audiniuose ir ląstelių kultūrose.

Mes atradome naują klasę diarilo junginių, kurie pasižymi inhibitoriniu aktyvumu ACAT atžvilgiu, yra ypač naudingi kaip hipolipidikai, galintys sumažinti stacionarią cholesterolio ir cholesterolio esterio koncentraciją arterijų sienelėse ir taip stabdyti aterosklerotinių pažeidimų formavimąsi.

Taigi pagal šį išradimą yra tokie junginiai, turintys I formulę,



kurioje

m yra 0 arba 1;

W yra vandenilis, tiesi, šakota arba ciklinė C_{1-16} alkilo grupė, arba tiesi, šakota arba ciklinė C_{2-16} alkenilo ar alkinilo grupė, arba $Ph(CH_2)_n-$, kur Ph yra fenilas, o n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, be to fenilo grupė gali būti pakeista vienu ar keliais atomais arba grupėmis, kurios nepriklausomai gali būti halogenas, hidroksi, nitro, C_{1-4} alkoksi ar C_{1-4} alkilas, o šioje alkilo grupėje vienas ar keli vandenilio atomai gali būti pakeisti halogenu arba

R^1NCO- , kur R^1 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilo grupė, arba

R^2CONH- , kur R^2 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilo grupė;

X yra $-(CH_2)_pNHCO$ $\begin{smallmatrix} | \\ N \\ | \end{smallmatrix}$ H,

kur p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, $-NHCONH$ $\begin{smallmatrix} | \\ C \\ | \end{smallmatrix}$ H_2 ,

4

$-\text{CO} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, $-\text{NHCO} \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array}$, $-\text{NHCO} \begin{array}{c} \text{O} \\ | \end{array}$,
 $-\text{CS} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, $-\text{NHCS} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, $-\text{NHC}(:\text{NH}) \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \end{array}$,
 $-\text{NHC}(:\text{NCN}) \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \end{array}$, $-\text{NHC}(:\text{CHCN}) \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \end{array}$,
 $-\text{NHC}(:\text{CHNO}_2) \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \end{array}$ arba $-\text{CH}(\text{A})\text{CO} \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \end{array}$,

kur A yra halogenas;

Y yra $-(\text{CH}_2)_q-$, kur q yra sveikas skaičius nuo vieno iki 3, arba $-\text{CH}=\text{CH}-$ (E arba Z);

Z yra C_{1-6} alkilo grupė;

A žiede gali būti pakeistas vienas ar keli atomai ar grupės, kurios nepriklausomai gali būti halogenas, hidroksi, nitro, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilas, o šioje alkilo grupėje vienas ar keli vandenilio atomai gali būti pakeisti halogenu;

su sąlyga, kad minėtas junginys, turintis I formulę, nėra N-(2-[(4-metilfenil)metil]fenil)acetamidas arba α -(p-tolil)-o-krezolio karbanilatas;

bei jų druskos, solvatai ir fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

Čia naudojamas terminas "ciklinė grupė" apima grupes, kuriose ciklas yra tiesios ar šakotos alkilo, alkenilo arba alkinilo radikalo gale arba jo viduje, pavyzdžiui $-\text{CH}_2\text{CH}-(\text{C}_6\text{H}_{11})\text{CH}_3$.

Išlygoje minėti junginiai jau žinomi per se:

N-(2-[(4-metilfenil)metil]fenil)acetamidas - Chem. Ber., 105, 1634 (1972),

α -(p-tolil)-o-krezolio karbanilatas - Chem. Ber. 96, 765, (1963), tačiau šiuose šaltiniuose nėra jokių nurodymų ar svarstymų, kad minėti junginiai gali būti naudojami terapijoje.

I formule aprašomų junginių druskos, tinkančios naudoti medicinoje, yra tokios druskos, kurios priimtinos fiziologijos požiūriu. Tačiau ir fiziologijos požiūriu nepriimtinos druskos patenka i šio išradimo apimtį ir gali būti naudojamos kaip tarpiniai junginiai gaminti šiame išradime aprašytiems fiziologijos požiūriu priimtiniams junginiams, jų druskoms bei fiziologiškai funkcionaliems dariniams.

Čia minimi "fiziologiškai funkcionalūs dariniai" yra junginiai, kurie in vivo paverčiami i I formulę turinčius junginius arba i fiziologijos požiūriu priimtinas jų druskas ar solvatus.

Vertingi I formulę turintys junginiai, pasižymintys geromis ACAT inhibicijos savybėmis, yra tokie, kuriuose

W yra vandenilis, tiesus C₇₋₁₁alkilas, cikloheksilas, cikloheksimetilas, arba 1,1-dimetilprop-2-inilas, arba fenilas ar benzilas, arba

n-C₄H₉NHCO-, arba

n-C₃H₇CONH-;

X yra -(CH₂)_pNHCO N H,

kur p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, -NHCONH C H₂,

-CO N H, -NHCO C H₂, -NHCO O,

-CS N H, -NHC(:NCN) NH, ar -CH(Br)CO NH;

Z yra vandenilis (t.y. m lygu 0), arba, kai m=1, p-izobutilas arba p-neopentilas; o

A žiede nėra pakaitalų, arba yra dvigubi pakeitimai fluoro atomais 2,4- arba 3,5-pozicijose;

ir fiziologijos požiūriu priimtinos jų druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

Labai vertingi I formulę turintys junginiai, pasižymintys labai pageidautinomis ACAT inhibicijos savybėmis, yra tokie, kuriuose

W yra n-heptilas;

X yra -NHCO N H, -NHCO C H₂ arba -NHCO O;

Y yra -(CH₂)₂-;

m yra 1, Z yra p-izobutilas arba p-neopentilas, o

A žiedas 2,4-pozicijose pakeistas fluoro atomais;

ir fiziologijos požiūriu priimtinos jų druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

Pats vertingiausias junginys, turintis I formulę, yra N-heptil-N'-(2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]etil}-fenil)ureja, fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

Be to šis išradimas apima dar ir tokius aspektus:

(a) I formulę turinčių junginių ir farmacijos požiūriu priimtinių jų druskų, solvatų bei fiziologiškai funkcionalių darinių naudojimą terapijai;

(b) farmacinius preparatus, i kurių sudėti įeina I formulę turintis junginys ir/arba viena iš farmacijos požiūriu priimtinių jo druskų, solvatų ar fiziologiškai funkcionalių darinių ir bent vienas farmacinis užpildas ar priedas.

(c) I formulę turinčių junginių ir farmacijos požiūriu pri-

imtinų jų druskų, solvatų bei fiziologiškai funkcionalių darinių naudojimą gamybai vaistų, skirtų profilaktikai arba gydymui tokios klinikinės būklės, kada reikalinga ACAT inhibicija;

(d) žinduolių, tokių kaip žmonės, klinikinės būklės, kada reikalinga ACAT inhibicija, profilaktikos arba gydymo būdą, kurio esmė yra tai, kad minėtam žinduoliui duodamas terapiškai aktyvus kiekis I formulę turinčio junginio ar farmacijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvato ar fiziologiškai funkcionalaus darinio;

(e) I formulę turinčių junginių (įskaitant farmacijos požiūriu priimtinas jų druskas, solvatus ir fiziologiškai funkcionalių darinius) gamybos būdą.

I formulę turinčių junginių galia inhibuoti ACAT aktyvumą (a), (c) ir (d) aspektuose teikiama prasme sąlygoja galimybę naudoti juos kaip hipolipidemikus, mažinančius cholesterolio ir cholesterolio esterio stacionarią koncentraciją arterijų sienelėse ir taip stabdančius aterosklerotinių pažeidimų formavimąsi, taigi tinkančius aterosklerozės profilaktikai ir gydymui.

Toliau naudojamas terminas "I formulę turintis(ys) junginys(iai)" reiškia anksčiau apibrėžtus I formulę turinčius junginius, ir apima jų druskas, solvatus bei fiziologiškai funkcionalių darinius.

Savaime suprantama, kad I formulę turinčio junginio kiekis, kurio reikia norimam biologiniam efektui pasiekti, priklauso nuo daugelio faktorių, pavyzdžiui nuo pasisinkto specifinio junginio, ligos pobūdžio, gydymo metodo bei ligonio klinikinės būklės. Apskritai, dienos dozė turėtų būti nuo 1 ng iki 100 mg, dažniausiai nuo 50 ng iki 50 mg kilogramui kūno svorio, pavyzdžiui 500 ng – 5 mg/kg/dieną. Intraveninė dozė gali būti, pavyzdžiui, nuo 10 ng iki 1 mg kilogramui, ir ją galima leisti infuzijos būdu nuo 0,1 ng iki 50 g kilogramui per minutę. Šiam tikslui naudojamame infuzijos skystyje gali būti, pavyzdžiui, nuo 0,01 ng iki 100 g, dažniausiai nuo 0,1 ng iki 100 g/ml. Vienkartinėse dozėse gali būti, pavyzdžiui, nuo 100 ng iki 100 mg aktyvaus junginio. Ampulėse injekcijoms gali būti nuo 100 ng iki 1 mg, oralinio priėmimo vaistuose, tarkim tabletėse ar kapsulėse, gali būti, pavyzdžiui, nuo 0,001 iki 50 mg, dažniausiai nuo 0,02 iki 20 mg aktyvaus junginio. Fiziologijos požiūriu priimtinių

druskų atveju čia nurodyti svoriai atitinka druskoje esančio diarilo jono svorį.

Minėtos būklės profilaktikai ar gydymui galima naudoti pačius I formulę turinčius junginius per se, bet geriau gaminti farmacinius preparatus su priimtinu užpildu. Savaime suprantama, kad užpildas turi būti priimtinas, t.y. turi derintis su kitais preparato komponentais ir būti nekenksmingas preparato priėmėjui. Užpildas gali būti kietas arba skystas, arba ir toks, ir toks, ir preparatą geriausiai gaminti kaip vienkartinę dozę, pavyzdžiui tabletę, kurioje gali būti nuo 0,05 % iki 95 % (svorio) aktyvaus junginio. Šiame išradime teikiamuose preparatuose galima naudoti ir kitas fiziologiškai aktyvias medžiagas. I preparatą galima pridėti vieno ar kelių junginių, turinčių I formulę, ir ji galima gaminti bet kokiais farmacijoje žinomais būdais, kurių esmė faktiškai yra komponentų sumaišymas.

Preparatai tinka oraliniam, rektaliniam, bukaliniam (pvz. sublingvaliniam) ir parenteriniam (pvz. subkutaniniam, intramuskuliniam, intraderminiam ar intraveniniam) naudojimui, nors pats tinkamiausias naudojimo būdo parinkimas kiekvienu atveju priklausys nuo gydomos ligos prigimties bei sunkumo ir nuo naudojamo junginio, turinčio I formulę, arba fiziologiniu požiūriu priimtinos jo druskos prigimties.

Oraliniam naudojimui skirti preparatai gali būti gaminami kaip atskiros dozės, pavyzdžiui kapsulės, oblatos, dražetės ar tabletės, turintys nustatytą kiekį I formulę aprašomo junginio arba fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos; milteliai ar granulės; tirpalai ar suspensijos vandeniniuose ar bevandeniuose skysčiuose; arba aliejaus vandenyje ar vandens aliejuje emulsijos. Šiuos preparatus galima gaminti bet koku farmacijoje naudojamu metodu, kuriame yra aktyvaus komponento ir užpildo (su vienu ar daugiau ingredientų) sumaišymo stadija. Apskritai preparatai gaminami, gerai homogeniškai sumaišant su skystu ar gerai susmulkintu kietu užpildu, ir po to, jei reikia, suteikiant jiems atitinkamą formą. Pavyzdžiui, tabletes galima gaminti, presuojant arba lydant junginio miltelius ar granules su vienu ar daugiau papildomų komponentų. Presuotas tabletes galima gauti, spaudžiant tinkamame įrenginyje birią medžiagą, pavyzdžiui mil-

8

telius ar granules, prieš tai sumaišius su rišikliu ir/arba paviršiaus aktyviu (disperguojančiu) agentu. Lydomoms tabletėms gaminti galima naudoti tinkamą lydymo įrenginį, prieš tai sumirkčius miltelių formos junginį inertišku skystu skiedikliu.

Preparatams, skirtiems naudoti bukališkai (po liežuviu), priklauso dražetės, kuriose yra I formulę turinčio junginio arba fiziologijos požiūriu tinkamos jo druskos, sumaišytos su paskanintu užpildu, dažniausiai cukrumi arba gumiarabiku ar tragakantu, ir pastilės, kuriose junginys yra inertiškame užpilde, pavyzdžiui želatinoje ir glicerine ar cukruje ir gumiarabike.

Parenteraliam naudojimui skirti preparatai pagal šią išradimą paprastai sudaryti iš I formulę turinčio junginio arba fiziologiniu požiūriu priimtinos jo druskos tirpalo steriliame vandenyje. Pageidautina, kad šie preparatai būtų izotoniniai su numatomo ligonio krauju. Šiuos preparatus geriausiai leisti į veną, nors galima atlikti ir subkutanines, intraraumenines ar intradermines injekcijas. Tokius preparatus geriausiai gaminti, sumaišius junginį su vandeniu, o po to juos sterilizuoti ir padaryti izotoninius su krauju. Preparatai injekcijoms pagal šią išradimą dažniausiai turi nuo 0,1 iki 5 svorio % aktyvaus junginio.

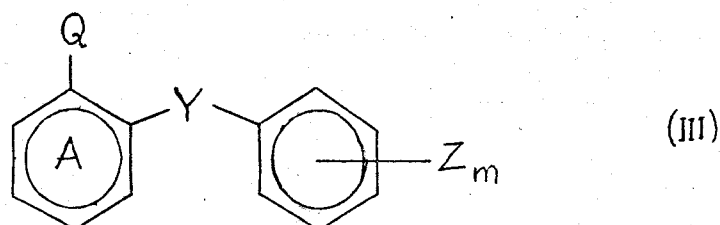
Preparatai, skirti rektaliam naudojimui, paprastai gaminami kaip vienkartinės žvakutės. Jas galima gaminti, sumaišius I formulę turinti junginį su vienu ar daugiau tinkamų užpildų, pavyzdžiui kakavos sviestu, o po to suteikiant gautam mišiniui formą. Preparatai, skirti naudoti ant odos paviršiaus, dažniausiai būna tepalo, kremos, pastos, gėlio, aerozolio ar aliejaus formoje. Tarp jiems naudojamų užpildų galima paminėti vazeliną, lanoliną, polietilenglikolį, alkoholių ir šių užpildų kombinacijas po du ar po daugiau. Paprastai žvakučių sudėtyje būna nuo 0,1 iki 15 svorio % aktyvaus junginio, pavyzdžiui nuo 0,5 iki 2 %.

I formulę turinčius junginius galima gauti bet koku patogiu būdu, pavyzdžiui toliau aprašomu metodu. Remiantis šiuo išradimo aspektu, I formulę turinčius junginius galima gauti, reaguojant II formulę turinčiam junginiui,

W-P,

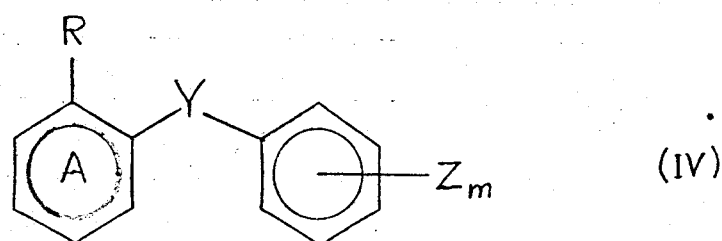
(II)

kuriame W yra apibrėžtas anksčiau, o P apibrėžiamas toliau, su junginiu, turinčiu III formulę,



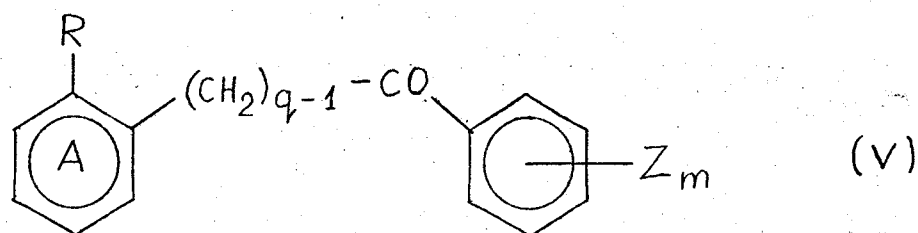
kurioje m, Y ir Z apibrėžti anksčiau, žiedas A gali turėti pavaduotas grupes, kaip apibrėžta anksčiau, o Q yra nukleofilinė grupė, pavyzdžiui amino ar hidroksi grupė, galinti reaguoti su II formulę turinčio junginio P grupe, pavyzdžiui izocianatu, arba kitu atveju, II formulę turinčiame junginyje P yra nukleofilinė, pavyzdžiui amino grupė, galinti reaguoti su III junginio P grupe, pavyzdžiui $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, ir sudaryti I formulę turinti jungini. Reakcija paprastai atliekama nepoliarininiame tirpiklyje, tarkim THF, esant tinkamos bazės, pavyzdžiui DMAP.

III formulę turinčius junginius galima gauti, reaguojant junginiui, turinčiam IV formulę,



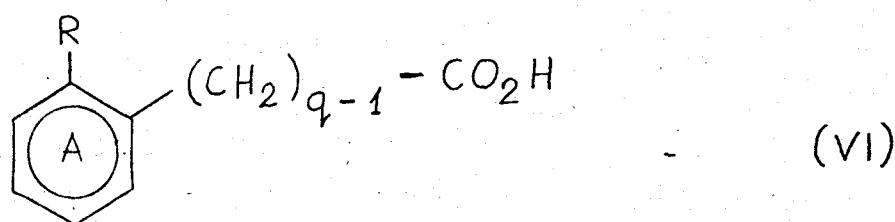
kurioje m, Y ir Z apibrėžti anksčiau, žiedas A gali turėti pavaduotas grupes, kaip apibrėžta anksčiau, o R yra grupė, kurią su tinkamu reagentu ar reagentais galima paversti III junginio grupe Q, šiam R pavertimui į Q tinkamose sąlygose, pavyzdžiui paverčiant nitro grupę amino grupe katalitinio hidrogeninimo būdu.

IV formulę turinčius junginius galima gauti, selektyviai redukuojant (pavyzdžiui trietilsilanu, dalyvaujant trifluoroacto rūgščiai) karbonilo grupę junginyje, turinčiame V formulę,

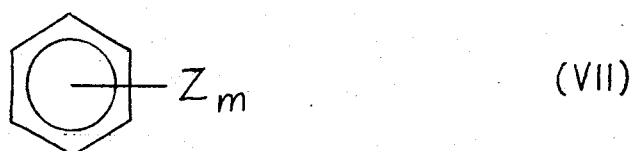


kurioje kurioje m , q , R ir Z apibrėžti anksčiau, o žiedas A gali turėti pavaduotas grupes, kaip apibrėžta anksčiau.

V formulę turinčius junginius galima gauti, reaguojant junginiui, turinčiam VI formulę,

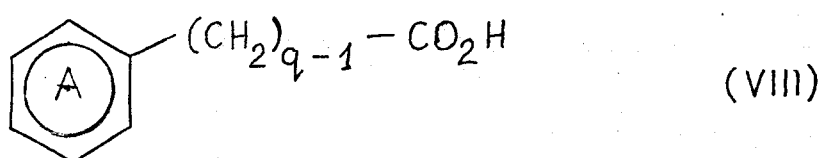


kurioje kurioje R ir q apibrėžti anksčiau, o žiedas A gali turėti pavaduotas grupes, kaip apibrėžta anksčiau, junginiu, turinčiu VII formulę,



kurioje m ir Z apibrėžti anksčiau, tarkim Friedelio-Craftso acilinimo sąlygose.

VI formulę turinčius junginius galima gauti, reaguojant junginiui, turinčiam VIII formulę,



kurioje q apibrėžtas anksčiau, o žiedas A gali turėti pavaduotas grupes, kaip apibrėžta anksčiau, tinkamu reagentu ar reagentais tokiose sąlygose, kad R grupė VI junginyje būtų pakeista o-pozicijoje, pavyzdžiui, jei R yra nitro grupė, selektyviai nit-

rinant koncentruotomis H_2SO_4 ir HNO_3 žemoje temperatūroje.

II ir VII formules turintys junginiai parduodami prekyboje, arba juos galima sintezuoti kvalifikuotiems specialistams žinomais metodais, arba rasti sintezės aprašymą literatūroje.

I formulę turinti jungini galima paversti atitinkama druska, paveikus ji reikiama rūgštimi arba baze. Junginio pavertimą fiziologiškai funkcinio dariniu, pavyzdžiui esteriu, galima atlikti kvalifikuotiems specialistams gerai žinomais būdais, arba rasti tų būdų aprašymą cheminėje literatūroje.

Kad išradimą būtų galima geriau suprasti, iliustracijai pateikiami tokie pavyzdžiai.

1 pavyzdys

N-heptil-N-(2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetil-propil)-fenil]etil}fenil)urejos gamyba

(a) 2-nitro-3,5-difluorfenilacto rūgštis

3,5-difluorfenilacto rūgšties (20 g, Fluorochem) tirpalas koncentruotoje H_2SO_4 (150 ml) maišytas $-15^{\circ}C$ temperatūroje, tada per valandą temperatūroje nuo -5 iki $-10^{\circ}C$ sulašinti 75 ml koncentruotos HNO_3 . Mišinys dar maišytas 1/2 valandos $-10^{\circ}C$ temperatūroje, o po to išpiltas į vandenį su ledu (1,0 l). Produktas iš šio mišinio ekstrahuotas eteriu (x3), jungtinis ekstraktas perplautas vandeniu (x2), išdžiovintas virš $MgSO_4$ ir išgarintas sumažintame slėgyje. Kieta medžiaga iškristalinta, o po to perkristalinta iš eterio-heksano (tūrio santykis 1:4). Gauta 20,8 g pageidaujamo produkto.

Analizė:	Apskaičiuota	C 44,24	H 2,30	N 6,45
	Nustatyta	C 44,18	H 2,38	N 6,24

2000 MHz 1H NMR atitinka siūlomą struktūrą.

(b) 2,4-difluoro-6-[4-(2,2-dimetilpropil)-benzoilmetil]-1-nitrobenzolas

Produkto, gauto (a) stadijoje (10 g), suspensija neopentilbenzole (40 ml, Fluka) maišyta kambario temperatūroje ir per 5 minutes sulašinta 8,8 g oksalilo chlorido, o po to pridėta dar 5-10 lašų DMF. Mišinys maišytas parą kambario temperatūroje, tada išgarintas sumažintame slėgyje. Gautas oranžiniai geltonas tirpalas, i kuri porcijomis per 15 minučių pridėta 7,4 g $AlCl_3$. Gautas mišinys pradžioje maišytas 1/2 valandos kambario temperatūroje, tada 4 valandas 60 °C temperatūroje, po to išpiltas i ledo ir koncentruotos HCl mišinį (300 g/50 ml). Produktas ekstrahuotas etilo acetatu (x3), sujungtas ekstraktas perplautas 2 N HCl, 2 N vandeniniu NaOH (x2), 2 N HCl ir vandeniu (x2), išdžiovintas virš $MgSO_4$ ir medžio anglies ir išgarintas sumažintame slėgyje. Gauta ruda alyva, kuri išvalyta chromatagrafinėje kolonėlėje su silikageliu, naudojant eteri/heksaną (3:7 tūr.). Eluatas išgarintas sumažintame slėgyje, o liekana perkristalinta iš eterio/heksano (1:3 tūr.). Gauta 6,3 g pageidaujamo produkto.

Analizė:	Apskaičiuota	C 65,72	H 5,54	N 3,99
	Nustatyta	C 65,71	H 5,48	N 4,03

200 MHz 1H NMR atitinka siūlomą struktūrą.

(c) 2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetilpropil)-fenil]etil}-1-nitrobenzolas

I maišomą produkto, gauto (b) stadijoje (11,1 g) tirpalą trifluoracto rūgštyje (16 ml) kambario temperatūroje pridėta trietilsilano (12,5 ml). Mišinys maišytas parą kambario temperatūroje, tada dar 3 valandas 50 °C temperatūroje. Pakėlus temperatūrą, po 1,5 ir 2,5 valandos pridėta papildomai po 3 ml trietilsilano. Pasibaigus reakcijai, mišinys išpiltas i vandenį (250 ml). Produktas ekstrahuotas eteriu (x2), sujungtas ekstraktas perplautas vandeniu (x2), išdžiovintas virš magnio sulfato ir

išgarintas sumažintame slėgyje. Gauta alyva išvalyta impulsinės chromatografijos metodu kolonėlėje su silikageliu, naudojant eteri-heksaną (tūrio santykis 1:4). Eluatas išgarintas sumažintame slėgyje. Gauta 11,0 g pageidaujamo produkto.

Analizė:	Apskaičiuota	C 68,47	H 6,31	N 4,20
	Nustatyta	C 68,75	H 6,75	N 4,24

200 MHz ^1H NMR atitinka siūlomą struktūrą.

(d) 2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetilpropil)-fenil]etil}anilinas

I azoto atmosferoje maišomą produkto, gauto (c) stadijoje (10,9 g) tirpalą etanolyje (150 ml) pridėta 600 mg 10 % Pd/C katalizatoriaus. Mišinys hidrogenintas (H_2 slėgis 1 atm.) 3,5 valandos kambario temperatūroje (absorbicija 2300 ml). Tada mišinys nufiltruotas, liekana perplauta etanolu, o filtratas išgarintas sumažintame slėgyje. Išgarinus liko alyva, kuri stovėdama išsikristalino. Gauta 8,0 g pageidaujamo produkto.

Analizė:	Apskaičiuota	C 75,25	H 7,59	N 4,62
	Nustatyta	C 75,61	H 8,01	N 4,62

200 MHz ^1H NMR atitinka siūlomą struktūrą.

(e) N-heptil-N'-(2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]etil}fenil)ureja

I kambario temperatūroje maišomą produkto, gauto (d) stadijoje (4,5 g) tirpalą THF (50 ml) pridėta heptilo izocianato (5,5 g su 36 moliniais % benzolo; reagentas pagamintas "Organic Syntheses, Collective Volume 3", p. 846 aprašytu metodu) ir N,N-dimetilaminopiridino (750 mg). Mišinys maišytas kambario temperatūroje maždaug 60 valandų, tada išgarintas sumažintame slėgyje. Gauta alyva išvalyta impulsinės chromatografijos metodu kolonėlėje su silikageliu, naudojant eteri-heksaną (tūrio santykis 2:1). Eluatas išgarintas sumažintame slėgyje, liekana per-

kristalinta iš heksano ir surtinta su metanolio. Gauta 4,5 g medžiagos. Ši medžiaga išvalyta impulsinės chromatografijos metodu kolonėlėje su silikageliu, naudojant eteri-heksaną (tūrio santykis 2:1) ir sausai iššaldyta iš dioksano. Gauta 5,3 g pageidaujamo produkto, lyd.t. 105-107 °C.

Analizė: Apskaičiuota	C 72,97	H 8,56	N 6,31
Nustatyta	C 72,16	H 8,45	N 6,17

200 MHz ¹H NMR atitinka siūlomą struktūrą.

2-30 sintezės pavyzdžiai

Tokiu pat būdu, kaip aprašytas 1 sintezės pavyzdyje, gauti šie junginiai, turintys I formulę:

- 2) N-heptil-N'-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)ureja, lyd. t. 105-107 °C;
- 3) N-[2-{2-[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]etil}fenil]-N'-heptil-ureja, bespalvės putos;
- 4) N-heptil-N'-(2-[3-(4-izobutilfenil)propil]fenil)ureja, lyd. t. 79-82 °C;
- 5) N-heptil-N'-2-(4-izobutilfenilmetil)fenilureja, lyd. t. 107-109 °C;
- 6) N-heptil-N'-(2-(4-izobutilfenilvinil)fenil)ureja, lyd.t. 86 °C, (minkštėja 78 °C);
- 7) N-{2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil}-N-pentilureja, lyd. t. 105-106 °C;
- 8) N-decil-N'-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)ureja, lyd. t. 105-107 °C;
- 9) N-cikloheksanmetil-N'-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)ureja, lyd. t. 137-139 °C;
- 10) N-{2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil}-2-bromdekanamidas, lyd. t. 96-97 °C;
- 11) N-{2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil}nonantioamidas, lyd. t. 34-36 °C;
- 12) N-heptil-2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenilacetamidas, lyd. t. 50-52 °C;

- 15
- 13) N-2-[2-(4-izobutilfenil)etil]feniloksikarbonilheptilaminas,
lyd. t. 55-57 °C;
 - 14) N-heptil-N'-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]-4,6-difluorofenil)-
ureja, lyd. t. 100-102 °C;
 - 15) N-cikloheksil-N'-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)ureja,
lyd. t. 143-145 °C;
 - 16) N-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)-N'-nonilureja, lyd. t.
104-107 °C;
 - 17) N-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)-N'-undecilureja, lyd. t.
98-100 °C;
 - 18) N-benzil-N'-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)ureja, lyd. t.
153-154 °C;
 - 19) N-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil)-N'-fenilureja, lyd. t.
161-163 °C;
 - 20) 2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenilureja, lyd. t. 171-172 °C;
 - 21) N-[(N-1-butylkarbamoil)metil]-N'-(2-[2-(4-neopentilfenil)-
etil-4,6-difluoro]fenil)urea, lyd.t. 160-161 °C;
 - 22) N-[(N-1-butylkarbamoil)metil]-N'-(2-[2-(4-neopentilfenil)-
etil]fenil)urea, lyd.t. 146-147 °C;
 - 23) N-(2-butiramidoetil)-N'-(2-[2-(4-neopentilfenil)etil-4,6-
difluoro]fenil)urea, lyd.t. nėra (liofilizatas);
 - 24) N-(2-[2-(4-izobutilfenil)etil]benzil-N-heksilurea, lyd. t.
95 °C.
 - 25) N-[2,4-difluoro-6-(2-feniletil)fenil]-N-heptilurea, lyd.t.
111-113 °C.
 - 26) 2-ciano-1-heptil-3-{2-[2-(4-izobutilfenil)etil]fenil}guanidi-
nas, lyd.t. 82-84 °C.
 - 27) {2,4-difluoro-6-[4-(2,2-dimetilpropil)benzil]fenil}-N-heptil-
karbamatas, lyd.t. 58-59 °C.
 - 28) {2,4-difluoro-6-{2[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]-1-etil}fenil}-
N-heptilkarbamatas, lyd.t. 55-56 °C.
 - 29) N-(2-etil-(2'-p-neopentilfenil)-3,5-difluorofenil)-2-bromode-
kanamidas, lyd.t. 76-78 °C; ir
 - 30) N-(1,1-dimetilprop-2-inil)-N-(2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-di-
metilpropil)fenil]etil}fenil)urea, lyd.t. 145-148 °C.

Visų 2-30 pavyzdžiuose gautų junginių NMR, IR ir elementų analizės duomenys atitiko siūlomą struktūrą.

Farmacinių preparatų pavyzdžiai

Pateikiamuose pavyzdžiuose "aktyvus ingredientas" reiškia bet kuri anksčiau apibrėžtą junginį, turinti I formulę, pirmaisiai junginius, aprašytus 1-30 sintezės pavyzdžiuose, o visų pirma junginį, aprašytą 1 sintezės pavyzdyje.

(i) Tablečių receptūros

A, B ir C preparatus galima paruošti atitinkamai iš (a)-(c), (a)-(d) ir (a)-(c) ingredientų šlapio granuliavimo su povidono tirpalu būdu, o po to pridėjus magnio stearato ir supresavus.

A preparatas

	mg/ tablet.	mg/ tablet.
(a) Aktyvus ingredientas	250	250
(b) Laktozė B.P.	210	26
(c) Natrio krakmolo glikoliatas	20	12
(d) Povidonas B.P.	15	9
(e) Magnio stearatas	5	3
	500	300

B preparatas

	mg/ tablet.	mg/ tablet.
(a) Aktyvus ingredientas	250	250
(b) Laktozė 150	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) Natrio krakmolo glikolatas	20	12
(e) Povidonas B.P.	15	9
(f) Magnio stearatas	5	3
	500	300

C preparatas

	mg/ tablet.
(a) Aktyvus ingredientas	100
(b) Laktozė	200
(c) Krakmolas	50
(d) Povidonas	5
(e) Magnio stearatas	4
	359

D ir E preparatus galima pagaminti, supresavus sumaišytus ingredientus. E preparatui naudojama tiesiogiai presuojamo tipo laktozė.

D preparatas

	mg/ kapsul.
Aktyvus ingredientas	250
Magnio stearatas	4
Zelatinizuotas krakmolas NF 15	146
	400

E preparatas

	mg/ kapsul.
Aktyvus ingredientas	250
Magnio stearatas	5
Laktozė	145
Avicel	100
	500

F preparatas (Kontroliuojamo atpalaidavimo preparatas)

	mg/ tablet.
(a) Aktyvus ingredientas	500
(b) Hidroksipropilmetilceliuliozė (Methocel K4M Premium)	112
(c) Laktozė B.P.	53
(d) Povidonas B.P.C.	28
(e) Magnio stearatas	7
	700

Ši preparatą galima paruošti, šlapiai sugranuliuvus (a)-(c) ingredientus su povidono tirpalu, o po pridėjus magnio stearato ir supresavus.

(ii) Kapsulių receptūros

A preparatas

Kapsules galima paruošti, sumaišius anksčiau pateiktus D preparato ingredientus, ir mišinį supylus į želatinos kapsules iš dviejų dalių. Panašiai galima paruošti ir B (infra) preparato kapsules.

B preparatas

	mg/ kapsul.
(a) Aktyvus ingredientas	250
(b) Laktozė B.P.	143
(c) Natrio krakmolo glikoliatas	25
(d) Magnio stearatas	2
	420

C preparatas

	mg/ kapsul.
(a) Aktyvus ingredientas	250
(b) Macrogelis 4000 BP	350
	600

Kapsules galima pagaminti, išlydžius Macrogeli 4000 BP, lydinyje dispergavus aktyvų ingredientą, ir supilsčius mišinį į dviejų dalių želatinos kapsules.

D preparatas

	mg/ kapsul.
Aktyvus ingredientas	250
Lecitinas	100
Arachisų aliejus	100
	450

Kapsules galima pagaminti, dispergavus aktyvų ingredientą lecitine ir arachisų aliejuje, ir supilsčius dispersiją į minkštas, elastingas želatinos kapsules.

E preparatas (Kontroliuojamo atpalaidavimo preparatas)

	mg/ kapsul.
(a) Aktyvus ingredientas	250
(b) Mikrokristalinė celiuliozė	125
(c) Laktozė B.P.	125
(d) Etilceliuliozė	13
	513

Kontroliuojamo atpalaidavimo kapsules galima pagaminti, išspaudus (a)-(c) ingredientus iš ekstruderio, ir iš ekstrudato suformavus rutulio pavidalo žirnelius bei juos išdžiovinus. Išdžiovinti žirneliai padengiami etilceliulioze (d) kaip atpalaidavimą kontroliuojančia membrana ir sudedami į dviejų dalių želatinos kapsules.

(iii) Intraveninių injekcijų preparatas

Aktyvaus ingrediento - 0,200 g,
Sterilaus nepirogeninio fosfato buferio (pH 9,0)
- iki 10 ml.

Aktyvus ingredientas ištirpinamas didesnėje dalyje fosfato buferio 35-40 °C temperatūroje, tada skiedžiamas iki reikiamo tūrio, filtruojamas per stiklinį mikroporinį filtrą į sterilias 10 ml stiklo ampules (1 tipo), ant kurių po to užlydomi sterilūs kamščiai ir dangčiai.

(iv) Intramuskulinių injekcijų preparatas

Aktyvus ingredientas	0,20 g
Benzilo alkoholis	0,10 g
Gliukofurolas 75	1,45 g
Vanduo injekcijoms iki	3,00 ml

Aktyvus ingredientas ištirpinamas gliukofurole. Tada pridamas ir ištirpinamas benzilo alkoholis, ir skiedžiama vandeniu iki 3 ml. Mišinys filtruojamas per sterilų mikroporinį filtrą ir užlydomas steriliose 3 ml stiklo ampulėse (1 tipo).

(v) Sirupas

Aktyvus ingredientas	0,2500 g
Sorbitolio tirpalas	1,5000 g
Glicerolis	1,0000 g
Natrio benzoatas	0,0050 g
Kvapiosios medžiagos	0,0125 ml
Išvalytas vanduo iki	5,0 ml

Natrio benzoatas ištirpinamas dalyje išvalyto vandens ir pridedamas sorbitolio tirpalas. Tada pridedamas ir ištirpinamas aktyvus ingredientas. Gautas tirpalas sumaišomas su gliceroliu ir skiedžiamas iki reikiamo tūrio išvalytu vandeniu.

(vi) Žvakutės

	mg/ žvakutėje
Aktyvus ingredientas (63 μm)*	250
Kieti riebalai, BP (Witepsol H15 - Dynamit Nobel)	1770
	2020

*Aktyvus ingredientas naudojamas miltelių formoje, ir ne mažiau kaip 90 % dalelių skersmuo turi būti 63 μm arba mažesnės.

Vienas penktadalis Witepsolio H15 išlydomas puode su garo marškiniais ne aukštesnėje kaip 45 °C temperatūroje. Aktyvus ingredientas persijojamas per 200 μm sieta ir pridedamas i išlydytą masę, maišant Silversono maišykle su pjovimo galvute, kol gaunama tolygi dispersija. Toje pačioje 45 °C temperatūroje, maišant, kad mišinys būtų homogeniškas, i suspensiją pridedamas likęs Witepsolis H15. Tada suspensija perleidžiama per 250 μm nerūdyjančio plieno sieta, ir visą laiką maišant, ataušinama iki 40 °C. 38-40 °C temperatūroje mišinio porcijos po 2,02 g pilamos i atitinkamas plastmasines liejimo formas, ir žvakutės ataušinamos kambario temperatūroje.

(vii) Pesarai	mg/ pesare
Aktyvus ingredientas (63 μm)	250
Bevandenė dekstrozė	380
Bulvių krakmolas	363
Magnio stearatas	7
	1000

Sie ingredientai paprasčiausiai sumaišomi, ir iš gauto mišinio supresuojami pesarai.

Biologinis ivertinimas

ACAT inhibicija in vitro

Cholesterolio esterifikacija, esant ACAT ir bandomojo junginio, ivertinta in vitro radiometrinio metodu, kaip substratą naudojant [^{14}C]oleoilo CoA:

[^{14}C]oleoilo CoA + cholesterolis $\longrightarrow$

[^{14}C]oleoil cholesterolis + CoASH

Fermentas in vivo yra susijęs su membrana. Taigi mikrosominis baltymas yra ACAT ir cholesterolio šaltinis. Šio išradimo junginiai buvo išbandyti su baltymu, gautu iš žmogaus embriono žarnyno epitelio ląstelių.

[^{14}C]oleoilo CoA buvo inkubuotas su mikrosominiu baltymu 37 °C temperatūroje, pH 7,0, esant ivairioms bandomojo junginio koncentracijoms. Po 4 minučių reakcija sustabdyta, pridėjus ledu atšaldyto chloroformo-metanolio mišinio su žinomu kiekiu [^3H]oleoilo cholesterolio, kompensuojančio visus bet kurio [^{14}C] produkto nuostolius. Žinomas kiekis apatinės fazės, kurioje yra reakcijoje susidarę lipidinės medžiagos, buvo išdžiovinas, ištirpintas heksane su nepažymėtu (neradioaktyviu) oleoilo cholesteroliu (chromotografiniu markeriu) ir frakcionuotas ant chromatografinės plokštelės (silikagelis). Oleoilo cholesterolio dėmė išryškinta jodogarais, nuimta nuo plokštelės, ir jos radioaktyvumas išmatuotas skaitliuku.

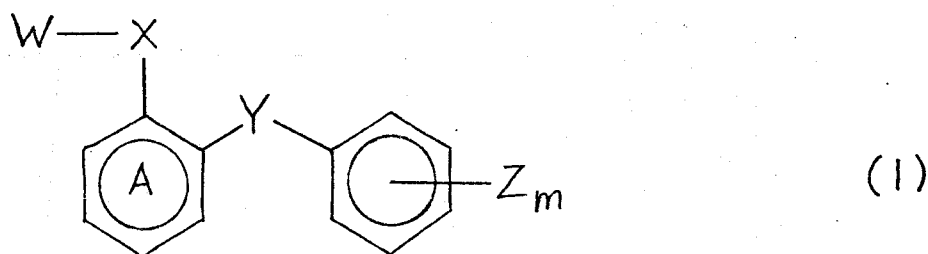
Kiekvienam bandomajam junginiui nubrėžti ACAT inhibicinio aktyvumo priklausomybės nuo koncentracijos grafikai ir nustatyti IC_{50} . Pasirodė, kad visi 1-30 sintezės pavyzdžiuose gauti junginiai pastebimai inhibuoja ACAT. Pavyzdžiui, 1 sintezės pavyzdyje gauto junginio ACAT inhibicijos IC_{50} reikšmė lygi 0,022 μM .

Toksiškumas

1. sintezės pavyzdyje gauto junginio citotoksiškumas buvo tiriamas in vitro, stebint jo itaką izoliuotų žiurkės kepenų metaboliniam pajėgumui. Koncentracijos iki 100 μM nedarė jokios itakos gliukoneogenezei. Esant junginio koncentracijai 100 μM , per 90 min. ATP lygis sumažėjo 15 %.

ISRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, turintis I formulę,



kurioje

m yra 0 arba 1;

W yra vandenilis arba tiesi, šakota arba ciklinė C_{1-16} alkilo grupė, arba tiesi, šakota arba ciklinė C_{2-16} alkenilo ar alkinilo grupė, arba

$\text{Ph}(\text{CH}_2)_n-$, kur Ph yra fenilas, o n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, be to fenilo grupė gali būti pakeista vienu ar keliais atomais arba grupėmis, kurios nepriklausomai gali būti halogenas, hidroksi, nitro, C_{1-4} alkoksi ar C_{1-4} alkilas, o šioje alkilo grupėje vienas ar keli vandenilio atomai gali būti pakeisti halogenu arba

$\text{R}^1\text{NCO}-$, kur R^1 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilo grupė, arba

$\text{R}^2\text{CONH}-$, kur R^2 yra vandenilis arba C_{1-6} alkilo grupė;

X yra $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCO} \text{ } \text{NH}$,

kur p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, $-\text{NHCONH} \text{ } \text{CH}_2$, $-\text{CO} \text{ } \text{NH}$,

$-\text{NHCO} \text{ } \text{CH}_2$, $-\text{NHCO} \text{ } \text{O}$, $-\text{CS} \text{ } \text{NH}$, $-\text{NHCS} \text{ } \text{NH}$, $-\text{NHC}(:\text{NH}) \text{ } \text{NH}$,

$-\text{NHC}(:\text{NCN}) \text{ } \text{NH}$, $-\text{NHC}(:\text{CHCN}) \text{ } \text{NH}$,

$-\text{NHC}(:\text{CHNO}_2) \text{ } \text{NH}$ arba $-\text{CH}(\text{A})\text{CO} \text{ } \text{NH}$,

kur A yra halogenas; Y yra $-(CH_2)_q-$, kur q yra sveikas skaičius nuo vieno iki 3, arba $-CH=CH-$ (E arba Z);

Z yra C_{1-6} alkilo grupė, kurioje gali būti pakeistos viena ar kelios nepriklausomai parinktos poliarinės grupės; o

A žiede gali būti pakeistas vienas ar keli atomai ar grupės, kurios nepriklausomai gali būti halogenas, hidroksi, nitro, C_{1-4} alkoksi ir C_{1-4} alkilas, o šioje alkilo grupėje vienas ar keli vandenilio atomai gali būti pakeisti halogenu;

su sąlyga, kad minėtas junginys, turintis I formulę, nėra N-(2-[(4-metilfenil)metil]fenil)acetamidas arba α -(p-tolil)-o-krezolio karbanilatas;

bei jo druskos, solvatai ir fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

2. I formulę turintis junginys pagal 1 punktą ir fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai skiriasi tuo, kad I formulėje W yra vandenilis, tiesus C_{7-11} alkilas, cikloheksilas, cikloheksilmetilas, arba 1,1-dimetilpropil-2-inilas, arba fenilas ar benzilas, arba

$n-C_4H_9NHCO-$, arba

$n-C_3H_7CONH-$;

X yra $-(CH_2)_pNHCO \text{ } \overset{|}{N} \text{ } H$,

kur p yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, $-NHCONH \text{ } \overset{|}{C} \text{ } H_2$,

$-CO \text{ } \overset{|}{N} \text{ } H$, $-NHCO \text{ } \overset{|}{C} \text{ } H_2$, $-NHCO \text{ } \overset{|}{O}$,

$-CS \text{ } \overset{|}{N} \text{ } H$, $-NHC(:NCN) \text{ } \overset{|}{N} \text{ } H$, ar $-CH(Br)CO \text{ } \overset{|}{N} \text{ } H$;

Z yra vandenilis (t.y. m lygu 0), arba, kai m=1, p-izobutilas arba p-neopentilas; o

A žiede nėra pakaitalų, arba yra dvigubi pakeitimai fluoro atomais 2,4- arba 3,5-pozicijose.

3. I formulę turintis junginys pagal 2 punktą ir fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai skiriasi tuo, kad I formulėje W yra n-heptilas;

X yra $-NHCO \text{ } \overset{|}{N} \text{ } H$, $-NHCO \text{ } \overset{|}{C} \text{ } H_2$ arba $-NHCO \text{ } \overset{|}{O}$;

Y yra $-(CH_2)_2-$;

m yra 1, Z yra p-izobutilas arba p-neopentilas, o

o A žiedas 2,4-pozicijose pakeistas fluoro atomais;

ir fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

4. Junginys pagal 3 punktą, turintis I formulę, skiriasi tuo, kad šis junginys yra N-heptil-N'-(2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetil-propil)fenil]etil}fenil)ureja, fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvatai bei fiziologiškai funkcionalūs dariniai.

5. Farmacinis preparatas, i kurio sudėti ieina I formulę turintis junginys pagal 1 punktą, arba fiziologijos požiūriu priimtina jo druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys, farmacijai tinkamas užpildas arba priedas ir, jei reikia, vienas ar keli farmokologiškai aktyvūs agentai.

6. Farmacinis preparatas pagal 5 punktą skiriasi tuo, kad I formulę turintis junginys yra junginys pagal 2 punktą arba fiziologijos požiūriu priimtina jo druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys.

7. Farmacinis preparatas pagal 5 punktą skiriasi tuo, kad I formulę turintis junginys yra junginys pagal 3 punktą arba fiziologijos požiūriu priimtina jo druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys.

8. Farmacinis preparatas pagal 4 punktą skiriasi tuo, kad I formulę turintis junginys yra N-heptil-N'-(2,4-difluoro-6-{2-[4-(2,2-dimetilpropil)fenil]etil}fenil)ureja, arba fiziologijos požiūriu priimtina jo druska, solvatas arba fiziologiškai funkcionalus darinys.

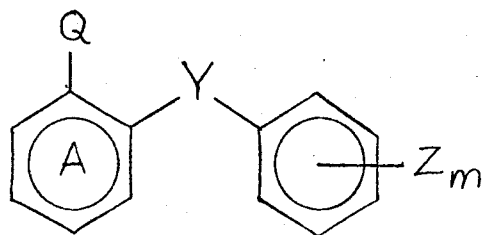
9. Farmacinis preparatas pagal bet kuri iš 5-8 punktų tablečių arba kapsulių formoje.

10. Junginio pagal 1 punktą, turinčio I formulę, gamybos būdas skiriasi tuo, kad II formulę turintis junginys,

W-P

(II)

kuriame W yra apibrėžtas 1 punkte, reaguoja su junginiu, turinčiu III formulę,



(III)

kurioje m, Y ir Z apibrėžti 1 punkte, žiedas A gali turėti pavaduotas grupes, kaip apibrėžta 1 punkte, o P grupė junginyje, turinčiame II formulę, arba Q grupė junginyje, turinčiame III formulę, yra nukleofilinė grupė, galinti reaguoti su III formulę turinčio junginio Q grupe arba, kitu atveju, su II formulę turinčio junginio P grupe,

ir sudaro I formulę turinti junginį su X jungtimi, kaip apibrėžta 1 punkte, o gautas I formulę turintis junginys, jei reikia, paverčiamas atitinkama druska, solvatu arba fiziologiškai funkcionali dariniu.

11. I formulę turinčio junginio pagal bet kuri iš 1-4 punktų arba fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvato ar fiziologiškai funkcinio darinio naudojimas terapijoje.

12. I formulę turinčio junginio pagal bet kuri iš 1-4 punktų arba fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvato ar fiziologiškai funkcinio darinio naudojimas profilaktikai arba gydymui klinikinės būklės, kada reikalinga ACAT inhibicija.

13. I formulę turinčio junginio pagal bet kuri iš 1-4 punktų arba fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvato ar fiziologiškai funkcinio darinio naudojimas aterosklerozės profilaktikai arba gydymui.

14. I formulę turinčio junginio pagal bet kuri iš 1-4 punktų arba fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvato ar fiziologiškai funkcinio darinio naudojimas gamybai medikamentų, skirtų profilaktikai arba gydymui klinikinės būklės, kada reikalinga ACAT inhibicija.

15. I formulę turinčio junginio pagal bet kuri iš 1-4 punktų arba fiziologijos požiūriu priimtinos jo druskos, solvato ar fiziologiškai funkcinio darinio naudojimas gamybai medikamentų, skirtų aterosklerozės profilaktikai arba gydymui.