

(11) Patent numeris: **3300**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/395,**
A61K 37/48,
C07D 205/00,
C12N 9/00

(21) Paraiškos numeris: **IP1514**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 03**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 10 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **995488, 1992 12 23, US**

(72) Išradėjas:
Harry R. Davls, US

(73) Patent savininkas:
SCHERING CORPORATION, One Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, US

(74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabollėnė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Cholesterolio biosintezės inhibitoriaus ir β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus derinys

(57) Referatas:

Atskleisti cholesterolio koncentracijos plazmoje sumažinimo ir aterosklerozės gydymo arba apsisaugojimo nuo aterosklerozės metodai, apimantys cholesterolio biosintezės inhibitoriaus ir β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus derinio efektyvių kiekių panaudojimą, taip pat vaistinės formos ir rinkiniai šiems metodams.

Pateikiamas išradimas susietas su cholesterolio biosintezės inhibitoriaus ir β -laktamcholesterolio absorbcinio inhibitoriaus deriniu, skirtu naudoti cholesterolio kiekio plazmoje sumažinimui.

5

Cholesterolio koncentracija plazmoje tiesiogiai koreliuoja su klinikinėmis pasekmėmis, susietomis su koronarinėmis širdies ligomis. Viso kūno cholesterolio homeostazės reguliavimas žmonėms ir gyvūnams apima
10 cholesterolio biosintezės moduliaciją, tulžies rūgšties biosintezę ir cholesterolio turinčių plazmos lipoproteinų katabolizmą. Kepenys yra pagrindinis organas, atsakingas už cholesterolio biosintezę ir katabolizmą ir, šiuo požiūriu, jie pagrindinai
15 apsprendžia cholesterolio koncentraciją plazmoje. Kepenys yra labai mažo tankumo lipoproteinų (VLDL), kurie po to metabolizuojami į cirkuliuojančius žemo tankumo lipoproteinus (LDL), sintezės ir ekspresijos vieta. LDL yra dominuojantys cholesterolį turintys
20 lipobaltymai, esantys plazmoje, ir jų koncentracijos padidėjimas koreliuoja su aterosklerozės padidėjimu.

Kitas pagrindinis faktorius, apsprendžiantis cholesterolio homeostazę, yra cholesterolio adsorbcija plonose
25 žarnose. Pagal šių dienų duomenis, žmogus su maistu sunaudoja vidutiniškai nuo 300 iki 500 mg cholesterolio. Nuo 600 iki 1000 mg cholesterolio gali būti pernešama kiekvieną dieną per žarnas. Šis cholesterolis yra tulžies komponentas ir yra sekretuojamas kepenyse.
30 Cholesterolio absorbcijos procesas yra kompleksinis ir daugiaaspektis. Buvo aprašyta, kad apytikriai 50% bendro cholesterolio, esančio žarnose, yra absorbuota žarnų surišančiomis ląstelėmis (pvz., enterocitais). Šis cholesterolis yra iš maisto ir tulžies arba
35 susidaręs kepenyse. Didesnė dalis naujai absorbuoto enterocitų cholesterolio yra esterifikuota fermento acilCoA: cholesterolaciltransferazės (ACAT) pagalba.

Vėliau šie cholesterolio esteriai supakuojami kartu su trigliceridais ir kitais junginiais (pvz., fosfolipidais, apoproteinais), susidarant kitai lipobaltymų klasei, chilomikronams.

5

Chilomikronai yra sekretuojami žarnų ląstelių į limfą, per kurią jie gali būti pernešami į kraują. Faktiškai visas cholesterolis, absorbuotas žarnose, patenka šiuo būdu į kepenis. Kai cholesterolio absorbcija bet koku būdu žarnose yra sumažėjusi, mažiau cholesterolio patenka į kepenis. Todėl sumažėja kepenų lipoproteinų (VLDL) produkcija ir padidėja plazmos cholesterolio išvalymas kepenyse, pagrinde LDL. Todėl cholesterolio absorbcijos inhibavimo tinklinis efektas žarnose sumažina cholesterolio koncentraciją plazmoje.

15

Beta-laktamai, tokie kaip (3R-4S)-1,4-bis-(4-metoksi-fenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidionas, atskleistas PCT/US92/05972, yra potencialus cholesterolio absorbcijos inhibitorius, kurio dėka sumažėja cholesterolio koncentracija plazmoje kai kurioms gyvūnų rūšims (žiurkėnams, žiurkėms, triušiams, beždžionėms).

20

Cholesterolio biosintezės inhibavimas 3-hidroksi-3-metilglutarilo Kofermento A reduktazės (EC1.1.1.34) inhibitoriaus pagalba yra efektyvus kelias cholesterolio koncentracijai sumažinti plazmoje (Witzum, 1989) ir sumažinti aterosklerozę. Kombinuota terapija HMG CoA reduktazės inhibitoriumi ir tulžies rūgšties izoliavimu buvo pademonstruota, kad yra efektyvesnis hiperlipideminiam pacientams, nei naudojant atskirai monoterapijoje (Illingworth, 1988).

25

30

Mes nelauktai nustatėme, kad beta-laktamo cholesterolio absorbcijos inhibitoriaus ir HMG CoA reduktazės inhibitorius lovastatino (MEVACOR™) derinys daug labiau sumažina cholesterolio kiekį plazmoje nei bet kuris iš

35

jų agentų atskirai šunims, rezus beždžionėms ir cholesteroliu šeriamiems žiurkėnams ir triušiams. Šie duomenys yra netikėti, nes HMG CoA reduktazės inhibitorius nesumažina cholesterolio koncentraciją žiurkėnų ir beždžionių plazmoje.

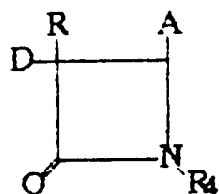
Pateikiamas išradimas susietas su cholesterolio koncentracijos sumažinimo plazmoje metodu, apimančiu efektyvaus kiekio cholesterolio biosintezės inhibitoriaus ir β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus derinio panaudojimą žinduoliams. Tai yra, pateikiamas išradimas susietas su β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus panaudojimu derinyje su cholesterolio biosintezės inhibitoriumi (ir, panašiai, cholesterolio biosintezės inhibitoriaus panaudojimu su β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriumi) gydymui arba apsisaugojimui nuo aterosklerozės arba cholesterolio koncentracijos plazmoje sumažinimui.

Kitas aspektas, išradimas susietas su vaistine forma, apimančia efektyvius cholesterolio biosintezės inhibitoriaus, β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus ir tinkamus užpildo kiekius. Kitu aspektu, išradimas susietas su rinkiniu, kuriame yra viena fasuotė su efektyviu cholesterolio biosintezės inhibitoriaus kiekiu su tinkamu užpildu ir atskira fasuotė su efektyviu β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus kiekiu su tinkamu užpildu.

Cholesterolio biosintezės inhibitoriai, naudojami deriniuose šiame išradime, yra HMG CoA reduktazės inhibitoriai tokie kaip lovastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, simvastatinas ir CI-981; HMG CoA sintezės inhibitoriai, pavyzdžiui, L-659,699 ((E,E-11-[3'R-(hidroksimetil)-4'-okso-2'R-oksetanil]-3,5,7R-trimetil-2,4-undekadieno rūgštis); skvaleno sintezės inhibitoriai, pavyzdžiui, skvalestatatinas 1; ir

skvaleno epoksidazės inhibitoriai, pavyzdžiui, NB-598 ((E)-N-etil-N-(6,6-dimetil-2-hepten-4-inil)-3-[(3,3'-bitiofen-5-il)metoksi]benzenometanamino hidrochloridas). Tinkamiausi HMG CoA reduktazės inhibitoriai yra lovastatinas, pravastatinas ir simvastatinas.

β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriai, įskaitant ir šiuos, yra identifikuoti kaip nauji junginiai, kurių formulė I patente PCT/US92/05972, pateikta me 1992 m. liepos 21 d. ir publikuotame kaip WO93/02048 1993 m. vasario 4 d., o taip pat jie identifikuoti formule II šiame PCT patente cholesterolio kiekio sumažinimui. Anksčiau minėtame PCT patente jie įtraukti kaip palyginamieji pavyzdžiai; junginiai, kurių formulės I ir II, yra pateiktos žemiau:



(I),

kurioje

A yra $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$

$-\text{C}\equiv\text{C}.\text{B}$

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kur p yra 0,1 arba 2 ir X yra jungtis, $-\text{NH}-$ arba $\text{S}(\text{O})_{0-2}$;

heteroarilas, heteroarilas, sujungtas su benzeno-, W-pakeistas heteroarilas arba W-pakeistas heteroarilas, sujungtas su benzeno, kur heteroarilas yra pasirenkamas iš grupių, kuriose yra pirrolil-, piridinil-, pirimidinil-, pirazinil-, triazinil-, imidazolil-, tiazolil-, pirazolil-, tienil-, oksazolil- ir furanil-, ir

heteroarilai, kurių sudėtyje yra azotas, jų N-oksidai, ir kur W yra 1-3 pakaitai anglies atomų žiede, pasirenkami iš grupių, kuriose yra žemesnysis alkilas, hidroksi žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, 5 alkoksialkilas, alkoksialkoksilas, alkoksikarbonil-alkoksilas (žemesnysis alkoksiimino) žemesnysis alkilas, žemesnysis alkandioilas, žemesnysis alkil-žemesnysis alkandioilas, aliloksilas, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, benzilas, R_{14} -benzilas, benziloksilas, R_{14} -benzil-10 oksilas, fenoksilas, R_{14} -fenoksilas, dioksolanilas, NO_2 , $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis alkil)- $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis alkoksi)-, OH, halogenas, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$,

15 tret-butildimetilsililoksimetil-, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, ir $-\text{CH}_2\text{N}$ , kuriame pakaitai prie pakeisto heteroarilo žiedo azoto atomų, kai jie yra, parinkti iš grupės, kurioje yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, 20 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis alkil-), $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis alkoksi)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ir 2-(trimetilsilil)etoksimetil;

$-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; arba

25 $-(\text{CH}_2)_k\text{N}$  R_{13} , kur k yra 1 arba 2;

30 D yra $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-$, kur m yra 1, 2, 3, 4 arba 5;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kur q yra 2, 3, 4, 5 arba 6;

35 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$, kur Z yra $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenilenas, $-\text{NR}_8-$ arba $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5 ir r yra 1, 2, 3, 4 arba 5 tokiu būdu, kad suma e ir r būtų lygi 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

$B'-(C_2-C_6 \text{ alkilen})-$; $B'-(C_4-C_6 \text{ alkadienilen})-$;

$B'-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkilen})-$, kur Z yra apibrėžtas
 anksčiau ir t yra 0, 1, 2 arba 3 taip, kad suma t su
 5 anglies atomų skaičiumi alkilen- grandinėje būtų 2, 3,
 4, 5 arba 6;

$B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur V yra C_3-C_6 cikloalkileno, f yra
 1, 2, 3, 4 arba 5 ir g yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5 taip,
 10 kad suma f ir g būtų lygi 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

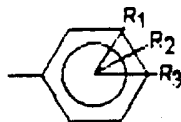
$B'-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkilen})-$ arba $B'-(C_2-C_6 \text{ alkilen})-V-$
 $(CH_2)_t-$, kur V ir t yra apibrėžtos aukščiau taip, kad t
 suma su anglies atomų skaičiumi alkileno grandinėje
 15 būtų lygi 2, 3, 4, 5 arba 6;

$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kur Z ir V yra apibrėžtos
 aukščiau ir a, b ir d nepriklausomai vienas nuo kito
 gali būti 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6, taip, kad suma a, b
 20 ir d būtų lygi 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

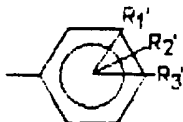
$T-(CH_2)_s-$, kur T yra cikloalkilas su 3-6 anglies atomais
 ir s yra 1, 2, 3, 4, 5 arba 6; arba

25 naftilmetil-, heteroarilmetil- arba W-pakeistas
 heteroarilmetilas, kurioje heteroarilas ir W yra
 apibrėžti aukščiau;

B yra



30 B' yra naftilas, heteroarilas- arba W-pakeistas
 heteroarilas, kurioje heteroarilas yra apibrėžtas
 aukščiau arba



R yra vandenilis, fluoras, C_1 - C_{15} alkilas, C_1 - C_{15} alkenilas, C_1 - C_{15} alkinilas, arba $B-(CH_2)_h-$, kur h yra 0, 1, 2 arba 3;

5 R_1 , R_2 ir R_3 yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurioje yra H ir W, taip, kad jei W yra halogenas, jis gali būti o- arba m- padėtyje; arba R_1 yra vandenilis ir R_2 , ir R_3 , kartu su gretimu anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą;

10 R_1 , R_2 ir R_3 yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, kurioje yra H ir W, arba R_1 yra vandenilis ir R_2 , ir R_3 , kartu su gretimu anglies atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą;

15

R_4 yra , kurioje yra 0, 1, 2 arba 3, indanilas, benzofuranilas, benzodioksolilas, tetrahidronaftilas, piridinilas, pirazinilas, pirimidinilas arba chinolilas.

20

R_5 yra žemesnysis alkilas, fenilas, R_{14} -fenilas, benzilas arba R_{14} -benzilas;

25

R_6 yra OH, žemesnysis alkilas, fenilas, benzilas, R_{14} -fenilas arba R_{14} -benzilas;

30

R_7 yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, OH, halogenas, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2-CN , $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}-$ (žemesnysis alkilas), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, OCF_3 , arba tret-butildimetilsililoksi-, kur n yra 2 arba 3, R_7 grupėje gali būti tie patys arba skirtingi;

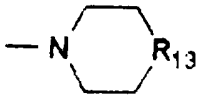
35

R_8 yra H, žemesnysis alkilas, fenilas su žemesniuoju alkilu arba $-C(O)R_9$;

R_9 yra H, žemesnysis alkilas, fenilas arba fenilas su žemesniuoju alkilu;

- 5 R_{10} ir R_{11} yra nepriklausomai pasirenkami iš H arba žemesniojo alkilo;

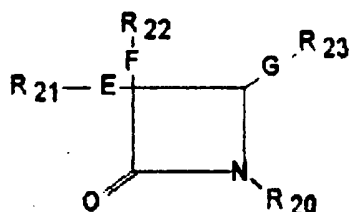
R_{12} yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,

- 10  $NR_{10}R_{11}$, žemesnysis alkilas, fenilas arba R_{14} - fenilas;

R_{13} yra -O-, -CH₂-, NH- arba -N(žemesnysis alkilas)-; ir

- 15 R_{14} yra 1-3 grupės, nepriklausomai pasirinktos iš žemesniojo alkil-, žemesniojo alkoksi-, -COOH, NO₂, -NR₁₀R₁₁, OH arba halogeno;

arba jo farmaciškai tinkama druska.



(II),

- 20 kurioje

- R_{20} yra fenilas, W-pakeistas fenilas, naftilas, W-pakeistas naftilas, benzodioksolilas, heteroarilas, W-pakeistas heteroarilas, benzenas sujungtas su
25 heteroarilu ir W-pakeistas benzenas, sujungtas su heteroarilu, kur heteroarilas yra apibrėžtas aukščiau;

R_{21} , R_{22} ir R_{23} yra nepriklausomai pasirenkamas iš H arba R_{20} ;

W yra nuo 1 iki 3 pakaitų, nepriklausomai pasirenkamų, kaip apibrėžta aukščiau;

5 E, F ir G yra nepriklausomai jungtis; C_3-C_6 cikloalkilenas; C_1-C_{10} alkilenas, C_1-C_{10} alkenilenas; C_1-C_{10} alkinilenas; alkilenas, alkenilenas arba alkinileno grandinė, kaip nurodyta, pakeista vienu arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirenkamų iš grupės, kurioje yra fenilas, W-pakeistas fenilas, heteroarilas ir

10 W-pakeistas heteroarilas, kur heteroarilas yra apibrėžtas aukščiau; alkilenas, alkenilenas arba alkinileno grandinė, kaip nurodyta, nutraukta daugiau grupių, nepriklausomai parinktų iš -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, NR₈, -C(O)-, C_3-C_6 cikloalkileno, fenileno,

15 W-pakeisto fenileno, heteroarileno ir W-pakeisto heteroarileno, arba su intarpais alkileno, alkenileno arba alkinileno grandine, apibrėžiama vienu arba daugiau nepriklausomų pakaitų iš grupės, kurioje yra: fenilas, W-pakeistas fenilas, heteroarilas ir W-

20 pakeistas heteroarilas, arba vienas iš R₂₁-E ir R₂₂-F yra pasirenkamas iš grupės, kurioje yra: halogenas, OH, žemesnysis alkoksilas, -OC(O)R₅, -NR₁₀R₁₁, -SH arba -S(žemesnysis alkilas);

25 ir kur R₅, R₆ ir R₈-R₁₄ yra apibrėžti aukščiau;

su ta sąlyga, kad jei G yra ryšys, tai R₂₃ negali būti H, ir jei R₂₃ W-pakeistas fenilas, tai W negali būti halogenas para padėtyje;

30

arba jo farmaciškai tinkama druska.

Tinkamiausi junginiai, kurių formulė yra I, kurioje R yra H. Kita tinkamiausių junginių, grupė, kurių bendra

35 formulė yra tie junginiai, kuriuose D yra B'-(CH₂)_q-, B'-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, B'-(C₂-C₆alkilen)-, arba B'-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, kur B', Z, V, q, e, r, f ir g yra apibrėžti

aukščiau. Trečia tinkamiausių junginių grupė, kurių bendra formulė I yra ta, kurioje R_4 yra fenilas, R_7 pakeistas fenilas arba indanilas. Kita tinkamiausių junginių grupė, kurių bendra formulė yra ta, kurioje A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kur X, B ir p yra apibrėžti aukščiau.

Ypatingai tinkami junginiai, kurių formulė I, kurioje D yra: $B'(CH_2)_q-$, kur B' yra fenilas ir q yra 3 arba 4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, kur B' yra p-fluorfenilas arba p-metoksifenilas, e lygus nuliui, Z yra $-O-$, ir r yra 2; $B'-(C_2-C_6 \text{ alkilen})-$, yra 3-fenil-1-propenilas; arba $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur B' yra fenilas, f yra 1, V yra ciklopropilenas ir g lygus nuliui. Taip pat ypatingai tinkami junginiai, kurių bendra formulė I, kurioje A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kai p yra lygus nuliui ir X yra ryšys. Formulėje I pageidautina, kad R_1 , R_2 ir R_3 būtų pasirenkami iš: H, OH, NO_2 , žemesniojo alkoksilo, alkoksialkoksilo, žemesniojo alkilo, žemesniojo alkandioilo, halogeno meta padėtyje, $-NR_{10}R_{11}$ (žemesniojo alkoksi)-, aliloksilas, fenoksilas, alkoksikarbonil-alkoksilas ir $-C(O)R_{12}$. Junginiai, kurių bendra formulė I, kurioje pakaitai R_1 ir R_3 kiekvienas yra H ir R_2 yra para padėtyje, yra labiausiai tinkami.

R_7 formulėje I pageidautina, kad būtų žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, halogenas, $-OCF_3$, žemesnysis alkiltio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, OH ir $-COR_{12}$. Labiau pageidautina, kad junginiuose, kurių bendra formulė I, n būtų lygu 1 ir pakaitas R_7 būtų para padėtyje.

Tinkamiausias β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius yra (3R-4S)-1,4-bis-(4-metoksifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidinonas.

Šio išradimo efektyvių junginių derinių cholesterolio koncentracijos plazmoje sumažinimui efektyvumas įrodomas pateikiamomis testų procedūromis. Šiose

procedūrose β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius yra (3R-4S)-1,4-bis-(4-metoksifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidionas (toliau žymimas kaip Junginys A) ir HMG CoA reduktazės inhibitorius yra lovastatinas.

1 eksperimentas - Hipocholesteroleminis efektas, pasireiškiantis cholesteroliu maitinamiems žiurkėnams, naudojant Junginio A ir lovastatino derinį

Metodika:

Sirijos aksininių žiurkėnų patinai (Charles River labs, Wilmington, M.A.), sveriantys nuo 100 iki 125 g iki tyrimų maitinami Wayne graužikų pašaru. Tyrimų pradžioje (1 diena) gyvūnai buvo suskirstomi į grupes (n=4-6 vienoje grupėje) ir šeriami Purina pašaru #5001, papildant jį 0.5%, pagal svorį, cholesteroliu (Research Diets Inc., New Brunswick, NJ). 7 dienas, kasdien sušeriama po 3 mg/kg Junginio A ir lovastatino 10 mg/kg, pradedant 1 diena, sumaišius juos su 0.2 ml kukurūzų aliejaus. 7 dieną gyvūnai dekapituojami, kraujas surenkamas į mėgintuvėlius, turinčius etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA), plazma atskiriama lėtai centrifūguojant 4°C temperatūroje.

Nesurištas cholesterolis plazmoje nustatomas modifikuotu cholesteroloksidazės metodu pagal Allain ir kt. (Clin.Chem., 20 (1974) p. 470-475), reagentai naudojami iš rinkinio, gaminamo Wako Pure Chemicals Industries, Ltd. (Osaka, Japan). Dešimt μ l serumo naudojama bendram cholesterolio kiekiui nustatyti 1 ml 0.15 M Tris buferiniame tirpale, pH 7.0, kuriame buvo p-chlorfenolio (0.1%), cholesteroloksidazės (0.13 U/ml), cholesterolio esterio hidrolazės (0.13 U/ml), peroksidazės (2.4 U/ml) ir 4-aminoantipirino (0.015%). Reakcija vykdoma 10 minučių 37°C temperatūroje, lygiagrečiai su cholesterolio standartais, gauto raudono chinono

pigmento absorbcija buvo matuojama spektrofotometriškai 505 nm bangoje.

Rezultatai:

5

Šeriant žiurkėnus pašaru, praturtintu 0.5% cholesterolio, 7 dienas cholesterolio koncentracija plazmoje padidėja du kartus. Cholesterolio kiekis plazmoje padidėja visų pirma VLDL-e ir LDL-e (Schnitzer-Polokoff ir kt., Comp.Biochem Physiol, 99A (1991) p. 665-670). Duodant Junginio A 3 mg/kg per dieną, cholesterolio kiekis plazmoje sumažėja 15%, tuo metu, kai duodant 10 mg/kg per dieną lovastatino, cholesterolio kiekis plazmoje nepakinta (1 lentelė). Kai duodamas junginys A kartu su lovastatinu, buvo nustatyta, kad cholesterolio kiekis sumažėja plazmoje 31%, tai žymiai daugiau, nei naudojant juos atskirai (1 lentelė).

15

1 lentelė

20

Grupė	Dozė (mg/kg per dieną)	N	Cholesterolio koncentracija žiurkėnų plazmoje (mg/dl)
Kontrolė	-	6	227±6
Junginys A	3	4	192±6 ^a
Lovastatinas	10	4	223±14
Junginys A+ Lovastatinas	3 10	4	156±11 ^{a,b}

Dydžiai pateikti kaip reikšmė ± SEM. ^ap<0.05 palyginus su kontroline grupe. ^bp<0.05 palyginus arba vien tik su junginiu A, arba tik su lovastatinu atskirai.

25

2 eksperimentas - Hipocholesteroleminis efektas, pasireiškiantis cholesterolio maitinamiems triušiams, naudojant Junginio A ir lovastatino derinį

30

Metodika:

Naujosios Zelandijos baltieji triušiai, sveriantys nuo 2.4 iki 2.6 kg, šeriami vieną savaitę, pridedant į pašarus 1% cholesterolio ir 6% žemės riešutų aliejaus.

5 Hiper- ir hipoatsako triušiai, kuriuose cholesterolio kiekis serume buvo didesnis nei vienas, standartinis nukrypimas nuo cholesterolio kiekio reikšmės, buvo nenaudojami tyrimuose, suskirstomi į keturias triušių grupes (n=8 kiekvienoje grupėje), su ekvivalentiniu

10 cholesterolio kiekiu serume. Po to triušiai šeriami pašaru, į kurį būdavo pridedama 0.5% cholesterolio ir 6% žemės riešutų aliejaus ir papildomai nieko nepridedama arba pridedama 0.03% Junginio A, arba 0.015% lovastatino, arba 0.03% Junginio A ir 0.015%

15 lovastatino. Serumo pavyzdžiai buvo imami kas savaitę 4 savaites ir nustatoma cholesterolio koncentracija serume, aprašytu 1 eksperimente būdu.

Rezultatai:

20 Šeriant vieną savaitę, pridėjus į pašarus 1% cholesterolio / 6% žemės riešutų aliejuje, cholesterolio kiekio vidurkis serume padidėdavo apytikriai iki 1000 mg/ml (2 lentelė). Panašus pašaro suvartojimas ir

25 svorio padidėjimas buvo stebimas visose keturiose triušių grupėse per visas 4 tyrimo savaites. 0.03% Junginio A dozė buvo duodama tokia, kad būtų lygi 14 mg/kg per dieną ir 0.015% lovastatino kiekis buvo duodamas toks, kad sudarytų 7 mg/kg per dieną.

30 Cholesterolio koncentracija serume nepertraukiamai didėjo kontrolinėje grupėje nuo 1015 iki 1358 mg/dl per visas 4 savaites (2 lentelė). Naudojant vieną Junginį A atskirai, cholesterolio koncentracija serume sumažėja 29% po 4 savaitių, palyginus su 0 savaitė, naudojant

35 vieną atskirai lovastatiną - sumažėja 33% per 4 savaites, bet šis sumažėjimas nėra žymus pagal ANOVA. Naudojant kartu Junginį A ir lovastatiną, stebimas

žymus cholesterolio kiekio sumažėjimas serume per visą laiką, po keturių savaitių jis sumažėja 61%, lyginant su 0 savaitė (2 lentelė). Santykinis cholesterolio kiekio sumažėjimas serume yra didesnis, kai lyginamos 4 savaitės cholesterolio koncentracijos reikšmės su kontroline grupe po 4 savaitių, 47% sumažėja, kai naudojamas vienas Junginys A, 72% sumažėja, kai naudojamas Junginys A ir lovastatinas.

10 2 lentelė

Grupė	Cholesterolio koncentracija triušių serume (mg/dl)				
	0 savaitė	1 savaitė	2 savaitė	3 savaitė	4 savaitė
Kontrolė	1015 ±90	1138 ±170	1316 ±164	1437 ±211	1358 ±193
Junginys A (0.03% priedas)	1005 ±89	781 ±122	879 ^a ±109	808 ^a ±121	713 ^a ±112
Lovastatinas (0.015% priedas)	993 ±95	895 ±150	839 ^a ±80	767 ^a ±87	667 ^a ±81
Junginys A + lovastatinas (0.03%+0.015% priedas)	986 ±93	552 ^{a,b} ±76	506 ^{a,b} ±58	427 ^{a,b} ±62	382 ^{a,b} ±66

Dydžiai pateikti kaip reikšmė ± SEM, esant 8 triušiams vienoje grupėje. ^ap<0.05 palyginus su kontroline grupe. ^bp<0.05 palyginus su 0 savaitės reikšmėmis pagal ANOVA kiekvieno tyrimo metu.

3 eksperimentas - Hipocholesteroleminis efektas pasireiškiantis rezus beždžionėms, maitinant maistu be cholesterolio, naudojant Junginio A ir lovastatino derinį

Metodika:

Dvidešimt rezus beždžionių (17 patinų, 3 patelės), sveriančių nuo 4.4 iki 8.5 kg, maitinamos beždžionių pašaru be riebalų (Purina #5038-7) su 5% kukurūzų aliejaus priedu, dvi savaites. Sudarytos keturios beždžionių grupės su ekvivalentinėmis cholesterolio koncentracijomis serume ir vienodu svoriu ($n=5$ /grupėje). Beždžionės toliau buvo šeriamos pašaru be riebalų su 5% kukurūzų aliejaus, be arba pridedant 3 mg/kg per dieną Junginio A; 20 mg/kg per dieną lovastatino; arba Junginio A (3 mg/kg per dieną) kartu ir lovastatino (20 mg/kg per dieną). Serumo pavyzdžiai paimami kas savaitę, tris savaites, ir cholesterolio koncentracija serume matuojama kaip aprašyta 1 eksperimente. Statistiniai skirtumai cholesterolio koncentracijoms apskaičiuojami pagal ANOVA ir Dunnett t metodiką. Patikimumo lygis buvo imamas $p<0.05$.

Rezultatai:

Kontrolinėje beždžionių grupėje, kuri buvo šeriama maistu be riebalų su 5% kukurūzų aliejaus priedu, serume cholesterolio koncentracija buvo stabili visas tris savaites (3 lentelė). Duodant su maistu atskirai tik Junginį A po 3 mg/kg per dieną ir tik lovastatiną po 20 mg/kg per dieną, cholesterolio kiekis serume nežymiai sumažėjo po trijų savaičių, bet šie pokyčiai yra visai nežymūs, jei lyginama su kontroline grupe po trijų savaičių. Duodant kartu Junginį A ir lovastatiną, cholesterolio kiekis serume žymiai sumažėjo, palyginus su tais atvejais, kai duodami šie junginiai atskirai visuose tyrimuose, ir tas sumažėjimas sudaro 25% po trijų savaičių (3 lentelė).

3 lentelė

Grupė	Cholesterolio koncentracija rezus beždžionių serume (mg/dl)			
	0 savaitė	1 savaitė	2 savaitė	3 savaitė
Kontrolė	131±1	129±7	125±8	132±8
Junginys A (3 mg/kg per dieną)	140±10	122±11	117±7	125±9
Lovastatinas (20 mg/kg per dieną)	139±7	127±6	117±5	120±6
Junginys A + lovastatinas (3+20 mg/kg per dieną)	136±8	108*±7	101*±7	102*±8

5 Dydžiai pateikti kaip reikšmė $\pm$ SEM, esant 4 beždžionėms vienoje grupėje. * $p < 0.05$, palyginus su kontroline grupe.

4 eksperimentas - Hipocholesteroleminis efektas pasireiškiantis šunims, naudojant Junginio A ir lovastatino derinį

10

Metodika:

15 Penkiolika skalikų patinų suskirstyti į tris grupes su ekvivalentine cholesterolio koncentracija serume ir svoriu ($n=5$ vienoje grupėje). Šunys šeriami septynias dienas Purina Dog pašaru (#5006), kuriame buvo maltodekstrino ir/arba 0.0234% Junginio A; arba 0.0234% lovastatino; arba Junginio A (0.0234%) kartu su lovastatinu (0.0234%). Serumo pavyzdžiai imami 0, 3 ir
20 7 dienomis, bendras cholesterolio kiekis serume nustatomas būdu, aprašytu 1 eksperimente.

Statistiniai skirtumai buvo įvertinami pagal ANOVA ir patikimumo lygis buvo imamas $p < 0.05$.

25

Rezultatai:

Duodant šunims maistą, kuriame buvo arba tik Junginio A 0.0234% (5 mg/kg per dieną) arba tik lovastatino 0.0234% (5 mg/kg per dieną), cholesterolio koncentracija serume buvo tokia pat lygyje, kaip ir pradžioje (0 diena, tiriant 3 dieną arba 7 dieną (4 lentelė). Duodant su maistu Junginį A po 5 mg/kg per dieną kartu su lovastatinu po 5 mg/kg per dieną, cholesterolio koncentracija serume sumažėjo 33% 7 tyrimų dieną, palyginus su 0 diena (4 lentelė). Cholesterolio koncentracija serume kombinuotoje grupėje taip pat buvo mažesnė 7 tyrimų dieną nei grupėse, kai buvo duodami preparatai, Junginys A arba lovastatinas, atskirai (4 lentelė).

4 lentelė

Grupė	Cholesterolio koncentracija šunų serume (mg/dl)		
	0 diena	3 diena	7 diena
Junginys A (5 mg/kg per dieną)	114±5	106±13	109±10
Lovastatinas (5 mg/kg per dieną)	107±10	107±8	114±9
Junginys A + lovastatinas (po 5 mg/kg per dieną kiekvieno)	109±8	89±4	77 ^{a, b} ±3

Dydžiai pateikti kaip reikšmė ± SEM, esant 5 šunims vienoje grupėje.

^ap<0.05, palyginus su tyrimų 0 diena.

^bp<0.05, palyginus su tyrimų 7 diena, duodant atskirai Junginį A arba atskirai lovastatiną.

Kadangi pateikiamas išradimas susijęs su dviejų preparatų derinio naudojimu, komponentai gali būti vartojami kartu arba vienas po kito arba vaistinės formos, kurioje yra cholesterolio biosintezės inhibitorius ir β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius su farmaciškai tinkamu nešikliu. Komponentai gali būti vartojami atskirai arba kartu valgant – arba apeinant virškinimo traktą tokiomis vaistinėmis formomis kaip kapsulės, tabletės, milteliai, kachetai, suspensija arba tirpalas. Vaistinės formos gali būti paruoštos naudojant farmacijoje tinkamus nešiklius ir priedus, naudojant įprastus būdus. Tokie farmaciniai nešikliai ir priedai gali būti netoksiški suderinami filtrai, surišėjai, susmulkintojai, buferiniai tirpalai, konservantai, antioksidantai, aliejai, kvapai, sluoksniuotojai, spalvinės medžiagos, emulgatoriai ir kiti.

Pateikiamos vaistinės formos, kuriose yra β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius, yra apgintas paraiška PCT/US92/05972, kuri buvo cituota aukščiau. Pateikiamos vaistinės formos, kuriose yra cholesterolio biosintezės inhibitorius, yra gerai žinomos. Manoma, kad dvi veikliosios medžiagos vartojamos kartu, kurių dozavimo formos atskleistos PCT paraiškoje, lengvai gali būti keičiamos.

Junginių pagal šį išradimą dienos dozės tam, kad sumažėtų cholesterolio koncentracija serume, yra sekančios: cholesterolio biosintezės inhibitoriaus įprasta dozė yra nuo 0.1 iki 80 mg/kg žinduolio svorio per dieną, naudojant viena doze arba dalimis, paprastai vieną arba du kartus per dieną; β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus įprasta dozė yra nuo 0.1 iki 10 mg/kg žinduolio svorio per dieną vienu kartu arba dalimis. Tikslė dozė bet kurio šio derinio komponento nustatoma gydytojo ir ji priklauso nuo komponentų

stiprumo, pacientų amžiaus, svorio, būsenos ir reakcijos.

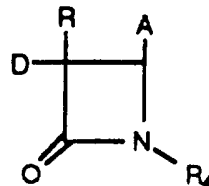
5 Bendrai, tam, kad sumažėtų cholesterolio koncentracija žinduolių, kuriems to reikia, serume, šio išradimo junginių derinio vartojimo pacientams dozių ribos gali būti sekančios: HMG CoA reduktazės inhibitoriaus apytikriai nuo 10 iki 40 mg dozėje, naudojant nuo 1 iki 2 kartų per dieną, bendra dienos dozė - nuo 10 iki 10 80 mg, ir kitiems cholesterolio biosintezės inhibitoriams apytikriai nuo 1 iki 1000 mg dozėje, naudojant 1 arba 2 kartus per dieną, bendra dienos dozė - apytikriai nuo 1 mg iki 2 g. Apytikriai nuo 1 iki 15 1000 mg dozė β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus vartojama nuo vieno iki keturių kartų per dieną. Jei derinio komponentai vartojami atskirai, tai dozių skaičius kiekvieno komponento, suvartojamo per dieną, nebūtinai turi būti tas pats, pavyzdžiui, jei 20 vienas komponentas pasižymi didesniu aktyvumu, tai jis gali būti vartojamas rečiau.

Kadangi, pagal šį išradimą, cholesterolio koncentracijos sumažinimui serume naudojamas nurodytų aktyvių ingredientų derinys, o jie gali būti naudojami ir 25 atskirai, todėl išradimas taip pat susietas su atskirtų vaistinių formų rinkiniu. Rinkinio sudėtyje yra du atskiri komponentai, kuriuose yra: cholesterolio biosintezės inhibitoriaus vaistinė forma ir β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus vaistinė 30 forma. Rinkinyje turi būti šių atskirų komponentų vartojimo instrukcija. Rinkinys ypatingai naudingas, kai atskiri komponentai turi būti naudojami skirtingu būdu (pavyzdžiui, peroraliai arba parenteraliai) arba turi būti naudojami skirtingais intervalais.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. β -Laktamcholesterolio absorbcijos inhibitoriaus panaudojimas gamybai medikamentų, naudojamų gydymui
5 arba apsisaugojimui nuo aterosklerozės arba cholesterolio koncentracijos serume sumažinimui, kartu su cholesterolio biosintezės inhibitoriumi.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
10 t i s tuo, kad jame β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius yra struktūrinės formulės



kurioje

A yra $-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}$;

15

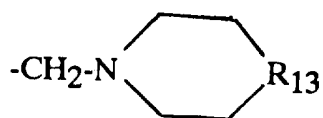
$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{B}$;

$-(\text{CH}_2)_p-\text{X}-\text{B}$, kurioje p yra 0, 1 arba 2 ir X yra jungtis,
-NH- arba $\text{S}(\text{O})_{0-2}$;

20

heteroarilas, heteroarilas, sujungtas su benzeno, W-
pakeistas heteroarilas arba W-pakeistas heteroarilas,
sujungtas su benzeno, kur heteroarilas yra pasirenkamas
iš grupių, kuriose yra pirolil-, piridinil-, pirimi-
25 dinil-, pirazinil-, triazinil-, imidazolil-, tiazolil-,
pirazolil-, tienil-, oksazolil- ir furanil-, ir
heteroarilai, kurių sudėtyje yra azotas, jų N-oksidai,
ir kur W yra 1-3 pakaitai anglies atomų žiede,
pasirenkami iš grupių, kuriose yra žemesnysis alkilas,
30 hidroksi- žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas,

alkoksialkilas, alkoksialkoksilas, alkoksikarbonil-
alkoksilas, (žemesnysis alkoksiimino) žemesnysis alki-
las, žemesnysis alkandioilas, žemesnysis alkilas
žemesnysis alkandioilas, aliloksilas, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
5 benzilas, R_{14} -benzilas, benziloksilas, R_{14} -benzil-
oksilas, fenoksilas, R_{14} -fenoksilas, dioksolanilas, NO_2 ,
 $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis alkil)-, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis
alkoksi)-, OH , halogenas, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_5$,
 $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$, $(\text{R}_6\text{O}_2\text{S})_2\text{N}-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}_{10}$, tret-
10 butildimetilsililoksimetilas, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$, ir



15 ir kuriame pakaitai prie pakeisto heteroarilo žiedo
azoto atomų, kai jie yra, pasirinkti iš grupės, kurioje
yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, OH , $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ (žemesnysis alkil)-, $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$
(žemesnysis alkoksi)-, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ir 2-(trimetilsilil)
20 etoksimetil-;

$-\text{C}(\text{O})-\text{B}$; arba

25 $-(\text{CH}_2)_k-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{R}_{13}$, kuriame k yra 1 arba 2;

D yra $\text{B}'-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-$, kur m yra 1, 2, 3, 4 arba 5;

30 $\text{B}'-(\text{CH}_2)_q-$, kur q yra 2, 3, 4, 5 arba 6;

$\text{B}'-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r$, kur Z yra $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, fenilen-,
 $-\text{NR}_8-$ arba $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, e yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5 ir r yra
1, 2, 3, 4 arba 5, su sąlyga, kad suma e ir r būtų lygi
35 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

$\text{B}'-(\text{C}_2-\text{C}_6 \text{ alkilen})-$; $\text{B}'-(\text{C}_4-\text{C}_6 \text{ alkadienilen})-$;

$B'-(CH_2)_t-Z-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-$, kurioje Z yra apibrėžtas aukščiau ir kurioje t yra 0, 1, 2 arba 3, su sąlyga, kad suma t ir anglies atomų skaičius alkileno grandinėje būtų 2, 3, 4, 5 arba 6;

5

$B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kurioje V yra C_3-C_6 cikloalkilenas, f yra 1, 2, 3, 4 arba 5 ir g yra 0, 1, 2, 3, 4 arba 5, su sąlyga, kad suma f ir g būtų lygi 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

10

$B'-(CH_2)_t-V-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-$ arba $B'-(C_2-C_6 \text{ alkenilen})-V-(CH_2)_t-$, kurioje V ir t yra apibrėžtos aukščiau, su sąlyga, kad t ir anglies atomų skaičiaus suma alkileno grandinėje būtų lygi 2, 3, 4, 5 arba 6;

15

$B'-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$, kurioje Z ir V yra apibrėžtos aukščiau ir a, b ir d nepriklausomai vienas nuo kito yra 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6, su sąlyga, kad suma a, b ir d būtų lygi 0, 1, 2, 3, 4, 5 arba 6;

20

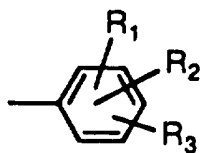
$T-(CH_2)_s-$, kurioje T yra cikloalkilas su 3-6 anglies atomais ir s yra 1, 2, 3, 4, 5 arba 6; arba

naftilmetil-, heteroarilmetil- arba W-pakeistas heteroarilmetilas, kurioje heteroarilas ir W yra apibrėžti aukščiau;

25

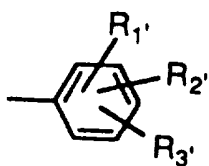
B yra

30



B' yra naftilas, heteroarilas arba W-pakeistas heteroarilas, kurioje heteroarilas yra apibrėžtas aukščiau arba

35



- 5 R yra vandenilis, fluoras, C_1-C_{15} alkilas, C_1-C_{15} alkenilas, C_1-C_{15} alkinilas, arba $B-(CH_2)_h-$, kurioje h yra 0, 1, 2 arba 3;

- 10 R_1 , R_2 ir R_3 yra laisvai pasirinkti iš grupės, kurioje yra H ir W, su sąlyga, kad jei W yra halogenas, jis gali būti o- arba m- padėtyje; arba R_1 yra vandenilis ir R_2 ir R_3 , kartu su gretimu anglies atomu prie kurio jie yra prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą;

- 15 R_1' , R_2' ir R_3' yra laisvai pasirinkti iš grupės, kurioje yra H ir W; arba R_1' yra vandenilis ir R_2' ir R_3' kartu su gretimu anglies atomu prie kurio jie yra prijungti, sudaro dioksolanilo žiedą;

- 20 R_4 yra , kurioje n yra 0, 1, 2 arba 3, indanilas, benzofuranilas, benzodioksolilas, tetrahidronaftilas, piridilas, pirazinilas, pirimidinilas arba chinolilas;

- 25 R_5 yra žemesnysis alkilas, fenilas, R_{14} -fenilas, benzilas arba R_{14} -benzilas;

- 30 R_6 yra OH, žemesnysis alkilas, fenilas, benzilas, R_{14} -fenilas arba R_{14} -benzilas;

- 35 R_7 yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, OH, halogenas, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHC(O)OR_5$, $-NHC(O)R_5$, NO_2 , $-CN$, $-N_3$, $-SH$, $-S(O)_{0-2}$ -(žemesnysis alkilas), $-COOR_9$, $-CONR_{10}R_{11}$, $-COR_{12}$, fenoksilas, benziloksilas, $-OCF_3$, arba tret-butildimetilsililoksilas, ir kur n yra 2 arba 3, R_7 grupės gali būti tos pačios arba skirtingos;

R_8 yra H, žemesnysis alkilas, fenilas su žemesniuojų alkilu, arba $-C(O)R_9$;

- 5 R_9 yra H, žemesnysis alkilas, fenilas, arba fenilas su žemesniuojų alkilu;

R_{10} ir R_{11} yra laisvai pasirenkami iš H arba žemesniojo alkilo;

10

R_{12} yra H, OH, alkoksilas, fenoksilas, benziloksilas,

$-N$  R_{13} , $-NR_{10}R_{11}$, žemesnysis alkilas, fenilas, arba R_{14} -fenilas;

15

R_{13} yra $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$ arba $-N(\text{žemesnysis alkilas})-$; ir

- 20 R_{14} yra 1-3 grupės, laisvai pasirinktos iš žemesniojo alkilo, žemesniojo alkoksilo, $-COOH$, NO_2 , $-NR_{10}R_{11}$, OH arba halogeno; arba jo farmaciškai tinkama druska.

- 25 3. Panaudojimas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jame β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius yra apibrėžtas 2 punkte, kuriame
 R yra H;

- 30 D yra $B'-(CH_2)_q-$, $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r-$, $B'-(C_2-$
 $C_6\text{alkenilen})-$, arba $B'-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kur B' , Z , V , q ,
 e , r , f ir g yra apibrėžti 4 punkte ;

- 35 R_4 yra fenilas, R_7 -pakeistas fenilas arba indanilas,
kuriame R_7 yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi-
las, halogenas, $-OCF_3$, žemesnysis alkiltio, $NR_{10}R_{11}$, $-CN$,
OH arba $-COR_{12}$, kur R_{10} , R_{11} ir R_{12} yra apibrėžti
4 punkte; ir

A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kur X, B ir p apibrėžti 4 punkte.

5 4. Panaudojimas pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jame β -laktamcholesterolio absorbcijos
inhibitorius yra apibrėžtas 2 punkte, kuriame

10 D yra $B'-(CH_2)_q-$, kuriame B' yra fenilas ir q yra 3 arba
4; $B'-(CH_2)_e-Z-(CH_2)_r$, kuriame B' yra p-fluorfenilas
arba p-metoksifenilas, e lygus 0, Z yra -O- ir r yra 2;
 $B'-(C_2-C_6\text{alkenilen})-$ yra 3-fenil-1-propenilas; arba, $B'-$
 $(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, kurioje B' yra fenilas, f yra 1, V yra
ciklopropilenas, ir g lygus 0;

15 A yra $-(CH_2)_p-X-B$, kurioje p lygus nuliui, X yra jungtis
ir B kaip apibrėžtas 2 punkte;

20 R_1 , R_2 ir R_3 pasirenkami iš grupės, kurioje yra H, OH, -
NO₂, žemesnysis alkoksilas, alkoksialkoksilas, žemesny-
sis alkilas, žemesnysis alkandiolas, meta padėtyje
halogenas, $NR_{10}R_{11}$ (žemesnysis alkoksi)-, aliloksilas,
fenoksilas, alkoksikarbonilalkoksilas ir $-C(O)R_{12}$, kur
 R_{10} , R_{11} ir R_{12} yra apibrėžti 2 punkte;

25 R_4 yra $(R_7)_n-$ pakeistas fenilas, kuriame n yra 1 ir
 (R_7) -žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksilas, haloge-
nas, $-OCF_3$, žemesnysis alkiltio, $-NR_{10}R_{11}$, $-CN$, $-OH$ arba
 $-COR_{12}$, kur R_{10} , R_{11} ir R_{12} yra apibrėžti 2 punkte.

30 5. Panaudojimas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jame β -laktamcholesterolio absorbcijos
inhibitorius yra (3R-4S)-1,4-bis-(4-metoksifenil)-3-(3-
fenilpropil)-2-azetidinonas.

35 6. Cholesterolio biosintezės inhibitoriaus panaudojimas
kombinuotų medikamentų gamyboje kartu su β -laktamcho-
lesterolio absorbcijos inhibitoriumi gydymui arba

apsisaugojimui nuo aterosklerozės, arba cholesterolio koncentracijos plazmoje sumažinimui.

7. Panaudojimas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n -
5 t i s tuo, kad minėtas cholesterolio biosintezės inhibitorius yra pasirenkamas iš grupės, kurioje yra 3-hidroksi-3-metil-glutarilo kofermento A reduktazių inhibitoriai, skvaleno sintezės inhibitoriai ir skvaleno epoksidazės inhibitoriai.
- 10 8. Panaudojimas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad minėtas cholesterolio biosintezės inhibitorius yra pasirenkamas iš grupės, kurioje yra lovastatinas, pravastatinas, fluvastatinas, simvastatinas, CI-981, E,E-11-[3'R-(hidroksimetil)'-4-okso-2'R-oksetanil]-3,5,7R-trimetil-2,4-undekandieno rūgštis (L-659699), skvalestatinas 1 ir (E)-N-etil-N-(6,6-dimetil-2-hept-4-inil)-3-[(3,3'-bitiofen-5-il)]benzenometanamino hidrochloridas (NB-598).
- 20 9. Panaudojimas pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame cholesterolio biosintezės inhibitorius yra toks, kaip apibrėžtas 7 arba 8 punkte.
- 25 10. Panaudojimas pagal vieną iš 6-8 punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius yra toks, kaip apibrėžtas bet kuriame iš 2-5 punktų.
- 30 11. Farmacinė kompozicija, skirta aterosklerozės gydymui arba profilaktikai arba cholesterolio koncentracijos plazmoje sumažinimui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad ji savo sudėtyje turi
35 β -laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorių, cholesterolio biosintezės inhibitorių ir farmaciškai tinkamą nešiklį.

12. Farmacinė kompozicija pagal 11 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad joje cholesterolio
biosintezės inhibitorius yra 7 arba 8 punkte apibrėžtas
5 inhibitorius.

13. Farmacinė kompozicija pagal 11 ir 12 punktus, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad joje β -laktamcho-
lesterolio absorbcijos inhibitorius yra apibrėžtas bet
10 kuriame viename 2-5 punkte.

14. Farmacinės kompozicijos pagal 11-13 punktus gamybos
būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
cholesterolio biosintezės inhibitorių ir β -laktamcho-
lesterolio absorbcijos inhibitorių maišo su farmaciškai
15 tinkamu nešikliu.

15. Gamybos būdas pagal 14 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad cholesterolio biosintezės
20 inhibitorių pagal 7 arba 8 punktus ir β -laktamcho-
lesterolio absorbcijos inhibitorių pagal bet kurį iš
2-5 punktų maišo su farmaciškai tinkamu nešikliu.

16. Komplektas, susidedantis iš atskirų farmacinės
25 kompozicijos įpakavimo vienetų, skirtas naudoti
kombinacijoje aterosklerozės gydymui ar profilaktikai
arba cholesterolio koncentracijos kraujyje sumažinimui,
b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viename dozės
įpakavimo vienetė yra efektyvus kiekis cholesterolio
30 biosintezės inhibitoriaus farmaciškai tinkamame
nešiklyje, o kitame dozės įpakavimo vienetė yra
efektyvus kiekis β -laktamcholesterolio absorbcijos
inhibitoriaus farmaciškai tinkamame nešiklyje.

17. Komplektas pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad viename dozės įpakavimo vienetė yra
35 efektyvus kiekis cholesterolio biosintezės inhibi-

toriaus pagal 7 arba 8 punktą farmaciškai tinkamame
nešiklyje, o antrame dozės įpakavimo vienetė yra
efektyvus kiekis β -laktamcholesterolio absorbcijos
inhibitoriaus pagal 2-5 punktus farmaciškai tinkamame
5 nešiklyje.

18. Cholesterolio biosintezės inhibitorius ir β -
laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius, skirtas
naudoti žinduoliams kartu arba atskirai, vieną po kito,
10 aterosklerozės gydymui ar profilaktikai arba
cholesterolio koncentracijos serume sumažinimui.

19. Cholesterolio biosintezės inhibitorius pagal 7 arba
8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis
15 skirtas naudoti pagal 18 punktą aterosklerozės gydymui
ar profilaktikai arba cholesterolio koncentracijos
serume sumažinimui.

20. β -Laktamcholesterolio absorbcijos inhibitorius
pagal bet kurį iš 2-5 punktų, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad jis skirtas naudoti komplekte pagal
16 arba 17 punktą.