



(10) **LT 4870 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4870**

(51) Int. Cl. ⁷: **A61K 31/50**
A61K 31/505
A61K 31/42

(21) Paraiškos numeris: **2001 023**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 03 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 08 27**

(45) Patent paskelbimo data: **2001 12 27**

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

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/21069**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 09 13**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 03 16**

(30) Prioritetas: **60/100, 677, 1998 09 17, US**

(72) Išradėjas:

A. Jeffrey ROBL, US
A. Rex PARKER, US
A. Scott BILLER, US
Haris JAMIL, US
L. Bruce JACOBSON, US
Krishna KODUKULA, US

(73) Patent savininkas:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, Lawrenceville-Princeton Road,
Princeton, NJ, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

aP2 inhibitorius ir derinys, skirti panaudoti aterosklerozės gydymui

(57) Referatas:

Pateikiamas aP2 inhibitorius arba aP2 inhibitoriaus ir kito priešaterosklerozinio agento, pavyzdžiui, HMG CoA reduktazės inhibitoriaus, tokio kaip pravastatinas, derinys, skirti panaudoti aterosklerozės ir giminingų ligų gydymui.

Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs vieno aP2 inhibitoriaus arba derinyje su kito tipo priešateroskleroziniu agentu panaudojimu aterosklerozės ir giminingų ligų gydymui.

Išradimo prielaidos

Riebalų rūgštis rišantys baltymai (FABP) yra maži citoplazminiai baltymai, kurie suriša riebalų rūgštis, tokias kaip oleino rūgštis, kurios yra svarbūs metaboliniai degalai ir ląstelių reguliatoriai. Riebalų rūgščių metabolizmo reguliacijos sutrikimas riebaliniame audinyje yra labai svarbus insulininio rezistentiškumo ir perėjimo iš nutukimo į nepriklausantį nuo insulino cukrinį diabetą (NIDDM arba II tipo diabetą) požymis.

aP2 – gausiai adipocituose randamas 14,6 kDa citozolinis baltymas ir vienas iš homologinių viduląstelių riebalų rūgštis rišančių baltymų (FABP) šeimos - dalyvauja riebalų rūgščių judėjimo adipocituose reguliavime ir yra riebalų rūgščių kaitos riebaliniame audinyje tarpininkas. G.S. Hotamisligil et al. "Uncoupling of Obesity from Insulin Resistance through a Targeted Mutation in aP2, the Adipocyte Fatty Acid Binding Protein", Science, Vol. 274, Nov. 22, 1996, pp. 1377-1379 aprašo, kad aP2 deficitą turinčioms pelėms, kurioms keletą savaičių buvo duodamas daug riebalų turintis maistas, atsirado maistinis nutukimas, bet, priešingai nuo panašų maistą gavusių kontrolinių pelių, neatsirado insulininio rezistentiškumo arba diabeto. Hotamisligil et al. daro išvadą, kad "aP2 yra pagrindinis faktorius mechanizme, kuris sieja nutukimą ir insulininį rezistentiškumą" (Abstract, p. 1377).

DIALOG ALERT DBDR928, datuotas 1997 m. sausio 2 d., Pharmaprojects No. 5149 (Knight-Ridder Information) aprašoma, kad pagrindinė vaistų kompanija "naudoja galimas atrinkimo metodikas potencialiems naujiems priešdiabetiniams junginiams identifikuoti".

Pranešama, kad "kompanija vykdo atranką naudodama aP2 – baltymą, susijusį su adipocitų riebalų rūgštis surišančiu baltymu".

Išradimo aprašymas

Pagal šį išradimą yra pateikiamas aP2 inhibitorius, skirtas aterosklerozės gydymui.

Be to, pagal šį išradimą yra pateikiamas derinys, sudaryto iš aP2 inhibitoriaus ir kito tipo priešaterosklerozinio agento, skirtas aterosklerozės gydymui.

Be to, pagal šį išradimą yra pateikiamas naujas priešaterosklerozinis derinys, kuris yra sudarytas iš vaisto, kuris inhibuoja aP2, ir priešaterosklerozinio agento, kuris veikia pagal mechanizmą, kitokį nei aP2 inhibavimas. aP2 inhibitorius bus naudojamas imant jo santykį su priešateroskleroziniu agentu (priklausomai nuo jo veikimo būdo) nuo maždaug 0,01:1 iki maždaug 100:1, geriau nuo maždaug 0,5:1 iki maždaug 10:1.

Reikia suprasti, kad išradimo aterosklerozės gydymo būdas, naudojant vieną aP2 inhibitorių arba derinyje su priešateroskleroziniu agentu, apima gydymą, rizikos sumažinimą, sustabdymą, apsaugojimą ir/arba aterosklerozės sumažinimą arba regresijos sukėlimą.

Šio išradimo būdas taip pat apima širdies kraujagyslių ir smegenų kraujagyslių ligų, atsirandančių dėl aterosklerozės, tokių kaip širdies ir/arba smegenų išemija, miokardo infarktas, angina, periferinių kraujagyslių liga ir insultas, prevenciją, sulaikymą arba rizikos sumažinimą.

Šio išradimo būdui tinkami naudoti aP2 inhibitoriai yra junginiai, kurie rišasi su aP2 baltymu ir inhibuoja jo funkciją ir/arba jo gebą surišti laisvas riebalų rūgštis. Pageidautina, kad junginiai turėtų mažiau nei 60 anglies atomų, dar geriau – mažiau nei 45 anglies atomus, ir turėtų mažiau nei 20 heteroatomų, dar geriau – mažiau nei 12 heteroatomų. Juose yra vandenilinio ryšio donorinė arba akceptorinė grupė, geriau rūgštinės prigimties, kuri apima (bet neapsiriboja) CO_2H , tetrazolą, SO_3H , PO_3H , P(R)(O)OH (kur R yra žemesnysis alkilas arba žemesnioji alkoksigrupė), OH, $\text{NHSO}_2\text{R}'$ arba $\text{CONHSO}_2\text{R}'$ (kur R' yra žemesnysis alkilas) ir tiazolidinoną, ir sąveikauja (tiesiogiai arba per įsiterpusią vandens molekulę) su aP2 baltymu arba per

joninę, arba per vandenilinio ryšio sąveiką su viena, dviem arba trimis iš trijų aminorūgščių liekanų, žmogaus aP2 pažymėtų Arg106, Arg126 ir Tyr128.

Pageidautina, kad junginiai, kurie yra tinkami naudoti šiame būde, turėtų papildomą pakaitą, geriausia hidrofobinės prigimties, kuris apima tokias grupes: alkilą, cikloalkilą, arilą, heteroarilą, cikloheteroalkilą, benzokondensuotą arilą ir heteroarilą ir jų pakaitų turinčius atitikmenis. Ypatingai tinkamos yra arilo ir pakaitų turinčios arilo grupės. Dar tinkamesnis yra fenilas ir fenilas su halogenų arba metilo pakaitais.

Hidrofobinis pakaitas rišasi prie ir/arba sąveikauja su atskira aP2 baltymo "kišene", kuri, grubiai imant, žmogaus aP2 yra apspręsta aminorūgščių liekanų Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78. Erdvinis atstumas tarp vandenilinio ryšio donorinės/akceptorinės grupės ir papildomo pakaito grupės yra nuo maždaug 7 iki maždaug 15 angstromų.

Aukščiau minėti junginiai gali būti naudojami jų farmaciškai priimtinių druskų formoje ir jų provaistinių esterų formoje.

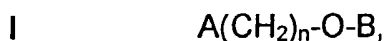
Čia naudojamas terminas "priešaterosklerozinis agentas" reiškia antihiperlipideminius agentus, įskaitant HMG CoA reduktazės inhibitorius, mikrosominių trigliceridų pernešimo baltymo (MTP) inhibitorius, fibrino rūgšties darinius, skvaleno sintetazės inhibitorius ir kitus žinomus cholesterolio kiekį mažinančius agentus, lipoksigenazės inhibitorius, ACAT inhibitorius ir PPAR α/γ dvigubus agonistus, kaip aprašyta toliau.

Trumpas figūros aprašymas

Priedama figūra yra kompiuteriu sukurtas XVIA junginio (aprašytas toliau), prijungto prie žmogaus aP2, dalinės Rentgeno spinduliais nustatytos struktūros atvaizdas.

Smulkus išradimo aprašymas

Tinkamų čia naudoti aP2 inhibitorių pavyzdžiais yra junginiai, kurie turi oksazolo arba analogišką žiedą. Tokiu būdu, Failli et al., U.S. Patent No. 5,218,124 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis) aprašo junginius, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai ir tokiu būdu yra tinkami naudoti šiame išradime, kurie apima pakaitų turintis benzoilbenzeną, bifenil- ir 2-oksazolalkano rūgšties darinius, turinčius tokią struktūrą:

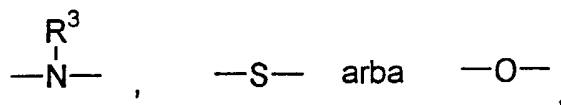
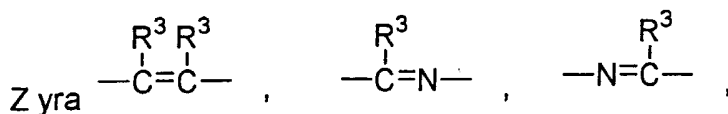
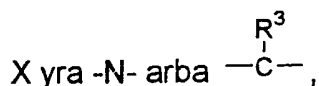


kurioje:

A yra grupė, kurios formulė



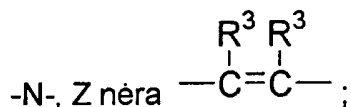
kurioje



R^1 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba fenilas;

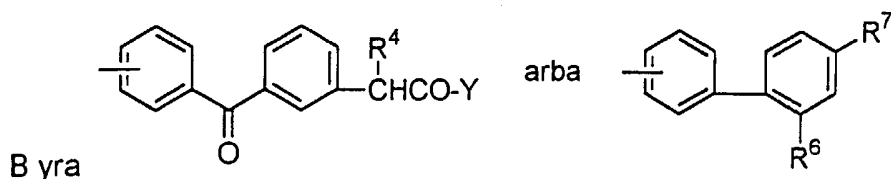
R^2 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba

R^1 ir R^2 , paimti kartu, sudaro benzeno žiedą, su išlyga, kad kai X yra



R^3 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

n yra 1-2;

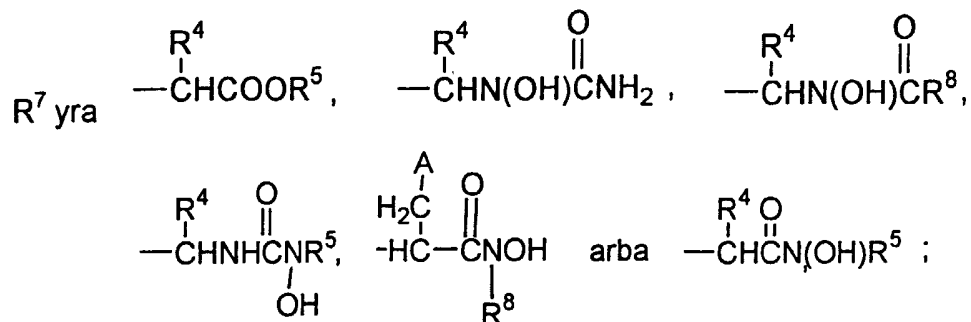


kur

Y yra OR^5 arba $N(OH)R^8$;

R^4 ir R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

R^6 yra vandenilis, halogenas arba nitrogrupė;



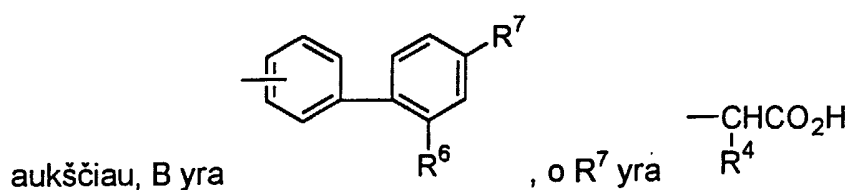
R^8 yra žemesnysis alkilas;

m yra 0-3;

ir jų farmakologiškai priimtinas druskas.

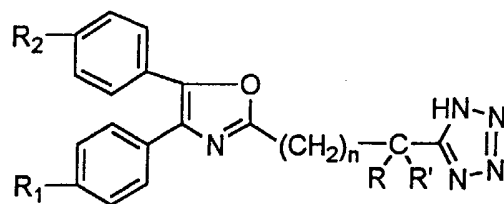
A gruputė apima, tarp kitų, ir 5- arba 6-narius nesočius azotą, sierą arba deguonį turinčius mono- ir benzokondensuotus heterociklus, kuriuose pakaitais gali būti žemesnysis alkilas arba fenilas. Šis apibrėžimas apima tokias heterociklines liekanas: furilą, pirolilą, tienilą, oksazolilą, tiazolilą, imidazolilą, piridilą, pirazinilą, pirimidinilą, benzofuranilą, benztienilą, benzotiazolilą, indolilą, benzoksazolilą, chinazolinilą, benzimidazolilą, chinoksalinilą, chinazolinilą ir panašias.

Tinkamiausi yra pavyzdžiai, kuriuose A yra toks, kaip apibūdinta



Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante junginiai, kurie yra aktyvūs kaip $\alpha P2$ inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, aprašyti Barreau et al. U.S. Patent No. 5,403,852 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis) yra junginiai, kurie yra oksazolo dariniai ir turi tokią struktūrą:

II



kurioje:

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio atomą arba alkilo radikalą, turintį 1 arba 2 anglies atomus,

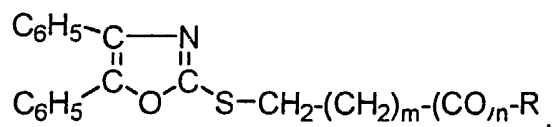
R₁ ir R₂ yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio arba halogeno atomus arba alkiloksi-radikalus, kurių alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų tiesioje arba šakotoje grandinėje, ir

n lygu 3-6,

o taip pat jų druskos, jų izomerai, kur jie egzistuoja, ir farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šie junginiai.

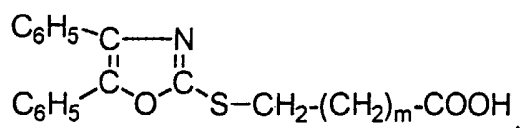
Be to, kiti junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šio išradimo gydymo būde, yra junginiai, kuriuos aprašė Mattalia U.S. Patent No. 4,001,228 (kuris čia pridedamas kaip literatūros šaltinis), yra 2-tiol-4,5-difeniloksazolo S-dariniai, kurie turi tokią struktūrą:

III



kurioje m yra 0, 1 arba 2, n yra 1, o R reiškia hidroksilą, alkoksigrupę arba aminogrupę. Šis išradimas taip pat apima aukščiau duotos III formulės junginių druskas, ypač jų farmaciškai priimtinas adityvines druskas.

Tinkamiausios yra S-(4,5-difeniloksazol-2-il)-merkaptokarboksirūgštys, kurių formulė:

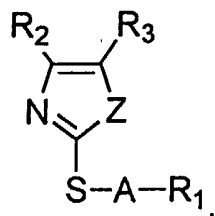


kurioje m yra 0, 1 arba 2, ir farmaciškai priimtini jų žemesnieji alkilo esteriai ir jų druskos.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, aprašyti Dahm et al.

U.S. Patent No. 4,405,1250 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), yra azolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

IV

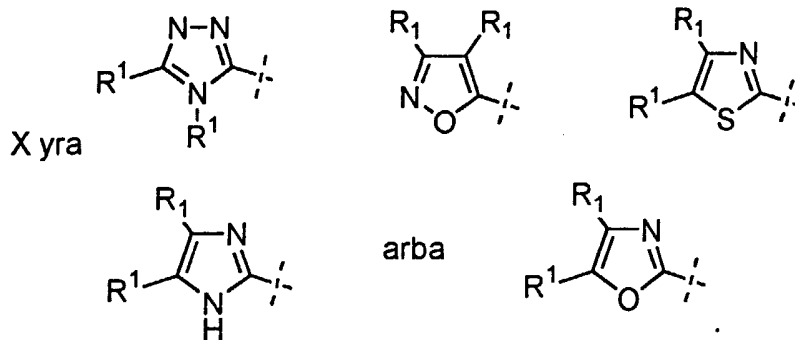
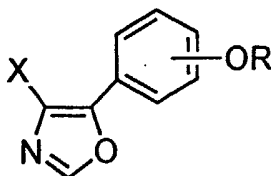


kurioje R_1 yra karboksigrupė, esterinta karboksigrupė arba kita funkciškai modifikuota karboksigrupė; ir R_2 , ir R_3 yra arilas, turintis iki 10 anglies atomų; A yra C_nH_{2n} , kurioje n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10 imtinai; o Z yra O arba S, ir jų fiziologiškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra Dahm et al. patente aprašyti tinkamiausi junginiai.

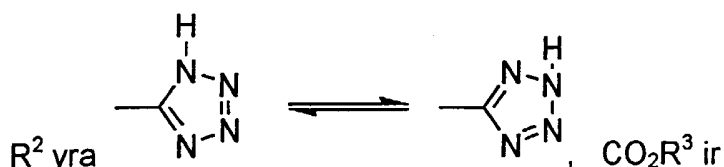
Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Romine et al. U.S. Patent No. 5,380,854 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), ir jie yra fenil-heterocikliniai oksazolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

V



R yra CH_2R^2 ;

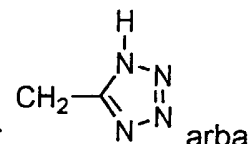
R^1 yra Ph arba Th;



R^3 yra H arba C_1 - C_4 žemesnysis alkilas;

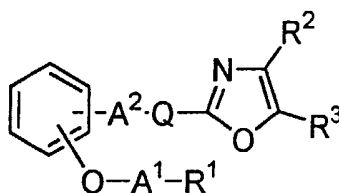
arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra junginiai, kuriuose R yra CH_2CO_2H ir jo tautomeras, o R^1 yra Ph.



Dar viename šio išradimo būdo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti PCT paraiškoje WO 95/17393, ir jie yra diariloksazolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

VI



kurioje R^1 yra karboksigrupė arba blokuota karboksigrupė,

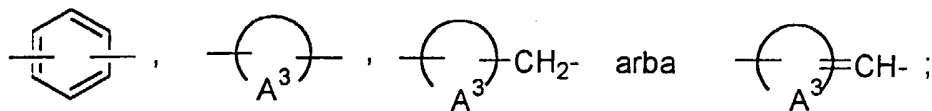
R^2 yra arilas, kuriame gali būti tinkamas pakaitas(ai),

R^3 yra arilas, kuriame gali būti tinkamas pakaitas(ai),

A^1 yra žemesnysis alkilenas,

A^2 yra jungtis arba žemesnysis alkilenas ir

-Q- yra

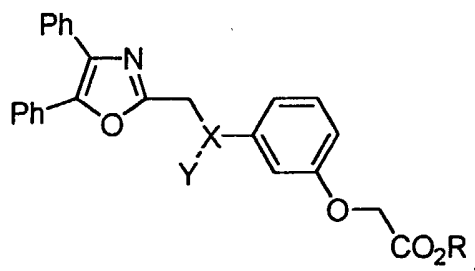


(kuriose  yra ciklo(žemesnysis)alkanas arba ciklo(žemesnysis)alkenas, ir kiekviename iš jų gali būti tinkamas pakaitas(ai).

Tinkamiausi yra WO 95/17393 tinkamiausi junginiai, pailiustruoti darbiniais pavyzdžiais.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Meanwell U.S. Patent No. 5,362,879 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), ir jie yra 4,5-difeniloksazolo dariniai, turintys tokias struktūras:

VIIA



kurioje

R yra H arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas,

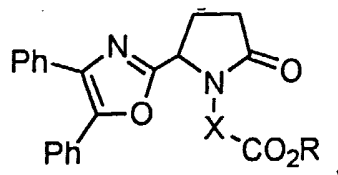
X yra N arba CH,

Y yra H arba CO₂R¹ arba COR²,

R¹ yra C₁-C₅ žemesnysis alkilas arba fenilmetilas, ir

R² yra C₁-C₅ alkilas;

VIIB



kurioje

R yra H arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas,

X yra (CH₂)_n arba para- arba meta-pakeistas fenilas, kuriame pakaitas yra OR²,

R² yra C₁-C₅ alkilas, ir

n yra sveikas skaičius nuo 4 iki 8,

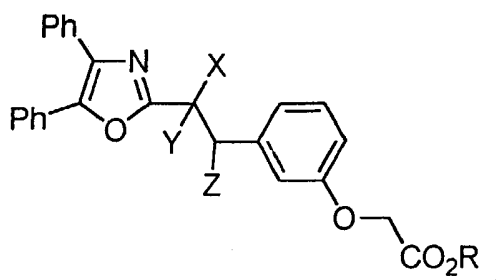
ir jų farmaciškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra Meanwell patente nurodyti tinkamiausi junginiai, pailiustruoti darbiniais pavyzdžiais.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Meanwell U.S. Patent No. 5,187,188 (jo aprašymas pridedamas kaip

literatūros šaltinis), ir jie yra oksazolo karboksirūgšties dariniai, turintys tokią struktūrą:

VIII



kurioje

Y ir Z, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba kartu sudaro ryšį;

X yra CN, CO₂R¹ arba CONR²R³;

R ir R¹ nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H, Na arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas;

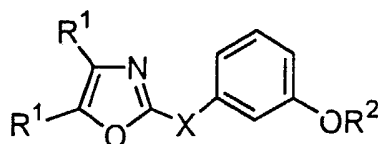
R² ir R³ nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas;

arba jų šarminių metalų druskos.

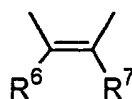
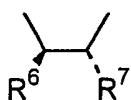
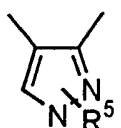
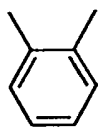
Tinkamiausi yra aukščiau duotame Meanwell patente nurodyti tinkamiausi junginiai, pailiustruoti darbiniais pavyzdžiais.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Romine et al. U.S. Patent No. 5,348,969 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), ir jie yra feniloksazoliloksazolo dariniai, turintys tokią struktūrą:

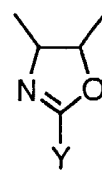
IX



kurioje

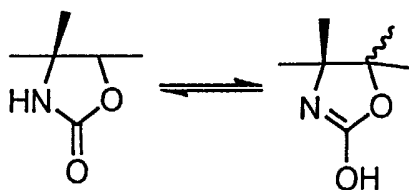


arba



X yra

Y yra CH₃, Ph arba OH, su išlyga, kad kai Y yra OH, junginys egzistuoja keto-enolinės tautomerijos formose:



R^1 yra Ph arba Th;

R^2 yra CH_2R^3 ;

R^3 yra CO_2R^4 ;

R^4 yra H arba C_1 - C_5 žemesnysis alkilas;

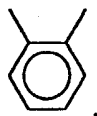
R^5 yra H arba CH_3 ;

R^6 yra OHCHN arba H_2N ; o

R^7 yra H arba OH;

arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

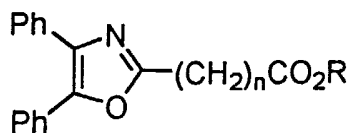
Tinkamiausi yra Romine et al. patente ir jo darbinuose pavyzdžiuose nurodyti tinkamiausi junginiai, ypač tie, kuriuose X yra



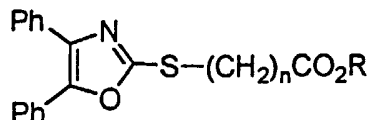
o R^2 yra CH_2CO_2H .

Be to, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip $\alpha P2$ inhibitoriai, kurie gali būti naudojami šiame išradime, apima junginius, aprašytus Meanwell U.S. Patent No. 5,262,540 (jo aprašymas pridedamas kaip literatūros šaltinis), kurie yra 2-(4,5-diaril)-2-oksazolilo pakaitą turinčios fenoksialkaninės rūgštys ir esteriai, turintys tokią struktūrą:

XA

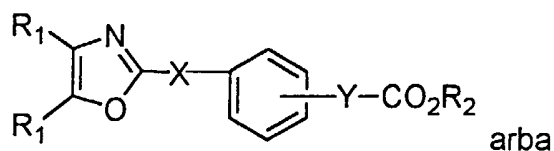


XB

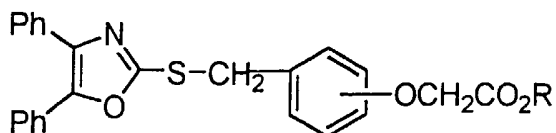


(kuriose n yra 7-9, o R yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba kai R yra vandenilis, jų šarminių metalų druskos),

XC



XD



kuriose

R_1 yra fenilas arba tienilas;

R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba kartu su CO_2 yra tetrazol-1-ilas;

X yra divalentė jungianti grupė, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ ir CH_2O ;

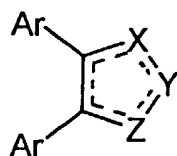
Y yra divalentė jungianti grupė, prijungta prie fenilo 3- arba 4-padėties, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš OCH_2 , CH_2CH_2 ir $\text{CH}=\text{CH}$,

arba kai R_2 yra vandenilis, jo šarminio metalo druska.

Tinkamiausi yra aukščiau paminėtame Meanwell et al. patente ir jo darbinuose pavyzdžiuose nurodyti tinkamiausi junginiai.

Kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti PCT paraiškoje WO 92/04334, ir jie yra pakeisti 4,5-diarilheterociklai, turintys tokią formulę:

XI



kurioje

kiekviena Ar grupė yra ta pati arba skirtinga ir yra galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

X yra azotas arba CR^1 ;

Y yra azotas, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{A}$ arba $\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{A}$;

Z yra azotas, deguonis arba $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{A}$, o punktyrinė linija reiškia, kad gali būti dvigubasis ryšys, susidarant pilnai nesočiam heterocikliniam žiedui;

R^1 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

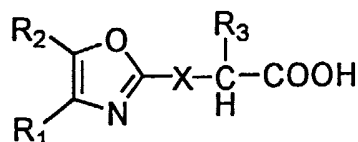
n yra nuo 4 iki 12; ir

A yra CO_2H arba grupė, kurią galima hidrolizuoti į CO_2H , 5-tetrazolilas, SO_3H , $P(O)(OR)_2$, $P(O)(OH)_2$ arba $P(O)(R)(OR)$, kur R yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, arba jų farmaciškai priimtinos druskos.

Tinkamiausi yra tinkamiausi WO 92/04334 junginiai.

Dar kitame šio išradimo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip $aP2$ inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti Prancūzijos patente 2156486, ir turi tokią struktūrą:

XII



kurioje

X yra O arba S ,

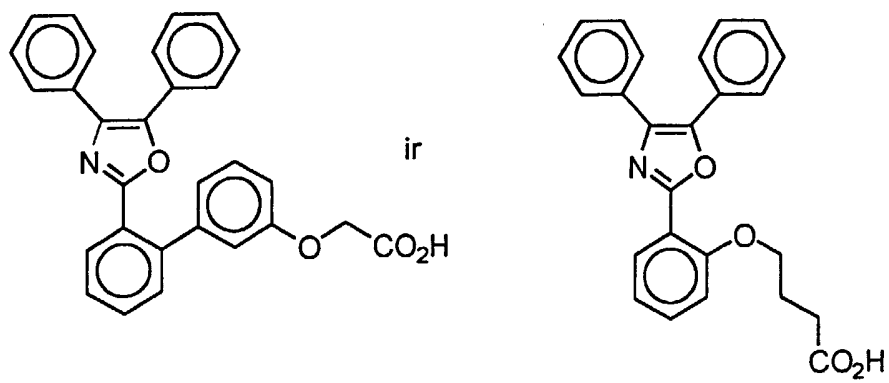
R_1 yra H , fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F , Cl , Br arba alkoksigrupę,

R_2 yra H , alkilas, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F , Cl , Br arba alkoksigrupę, ir

R_3 yra H arba alkilas.

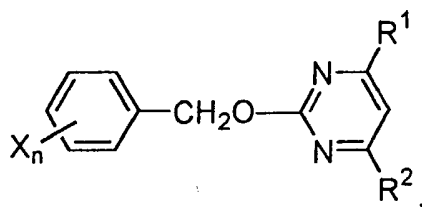
Tinkamiausi yra Prancūzijos patente No. 2156486 nurodyti tinkamiausi junginiai.

Patys tinkamiausi oksazolai, kaip $aP2$ inhibitoriai, yra junginiai



kurie gali būti pagaminti kaip aprašyta Romine et al. U.S. Patent No. 5,348,969.

Kita aP2 inhibitorių klasė, kuri tinka naudoti šio išradimo būde, apima pirimidino darinius. Tokiu būdu, Kubota et al. U.S. Patent No. 5,599,770 (jo aprašymas yra pridedamas kaip literatūros šaltinis) aprašo junginius, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai ir todėl yra tinkami naudoti šiame išradime; jie yra 2-benziloksipirimidino dariniai, turintys tokią struktūrą:



kurioje

R^1 ir R^2 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, halogenas, hidroksilas, C_1 - C_4 alkilas, C_1 - C_4 halogenalkilas, C_3 - C_5 alkenilas, C_3 - C_5 alkinilas, C_1 - C_4 alkoksigrupė, C_1 - C_4 halogenalkoksigrupė, C_3 - C_5 alkeniloksigrupė, C_3 - C_5 alkiniloksigrupė, C_1 - C_4 alkiltiogrupė arba fenilas, su išlyga, kad bent vienas iš R^1 ir R^2 turi būti hidroksilas;

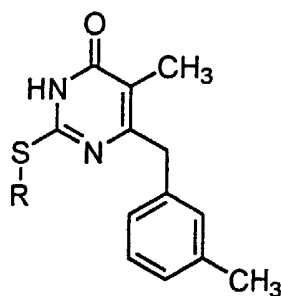
n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5; ir

kiekvienas iš X , kurie gali būti vienodi arba skirtingi, jei n yra didesnis už 1, yra halogenas, C_1 - C_4 alkilas, C_1 - C_4 halogenalkilas, C_1 - C_4 alkoksigrupė, C_1 - C_4 alkiltiogrupė, C_7 - C_9 aralkiloksigrupė, fenilas, hidroksimetilas, hidroksikarbonilas, C_1 - C_4 alkoksikarbonilas arba nitrogrupė.

Tinkamiausi yra junginiai, kuriuose arba R^1 , arba R^2 yra hidroksilas, o kitas R^1 arba R^2 yra C_1 - C_4 alkilas, o X yra halogenas.

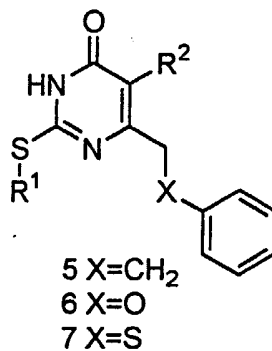
Kitame šio išradimo būdo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti A. Mai et al. "Dihydro(alkylthio)-(naphthylmethyl)oxopirimidines: Novel Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of the S-DABO Series", J. Med. Chem., 1997, 40, 1447-1454, kurie turi tokias struktūras:

XIVA

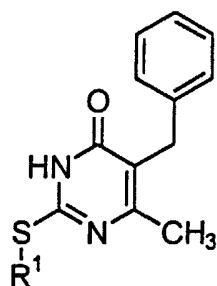


3a R = antr.-butilas
3b R = ciklopentilas
3c R = cikloheksilas

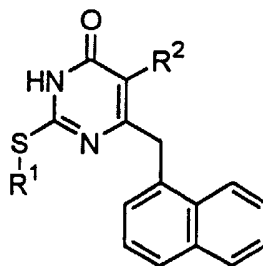
XIVB



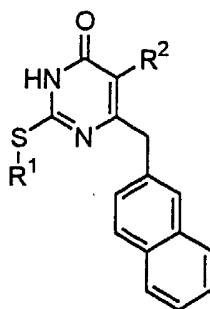
XIVC



XIVD



XIVE

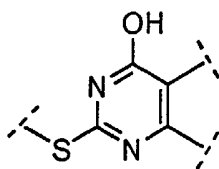


R^1 = antr.-butilas, ciklopentilas, cikloheksilas;

R^2 = H, CH₃.

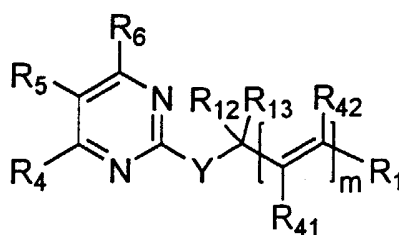
XIVA-XIVE struktūros yra pavaizduotos jų keto-formoje. Tačiau specialistai supras, kad jos gali egzistuoti ir jų enolinėje formoje ir turėti tokio tipo struktūras:

XIVF



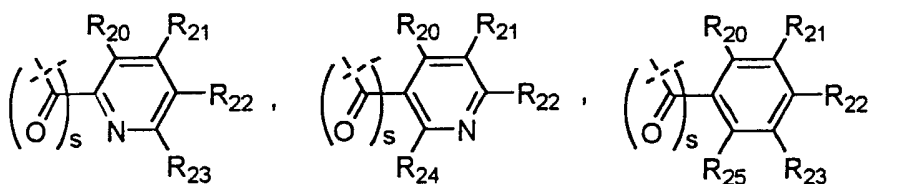
Dar kitame šio išradimo būdo įgyvendinimo variante, junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, tinkami naudoti šiame išradime, yra aprašyti PCT paraiškoje WO 96/35678, ir jie yra α -pakeisti pirimidin-tioalkilo ir alkilo eteriai, turintys tokią struktūrą:

XVI



kurioje m yra 0 arba 1;

R^1 yra pasirinktas iš $-\text{CO}_2\text{R}_{53}$, $-\text{CONR}_{54}\text{R}_{55}$,



kur s yra 0 arba 1, o R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} ir R_{25} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkenilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, C_1-C_6 alkiltiogrupės, C_3-C_8 cikloalkilo, $-CF_3$, $-NO_2$, $-halogeno$, $-OH$, $-CN$, fenilo, feniltiogrupės, $-styrilo$, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, $-C(OH)(R_{31})(R_{33})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$,

$-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, arba kur R_{20} ir R_{21} , arba R_{21} ir R_{22} , arba R_{22} ir R_{23} paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, turintį 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, ir nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cikloalkilas, $-CF_3$, halogenas, $CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, $-CN$, $-CH_2CF_3$ arba $-CH(CF_3)_2$, arba fenilas, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso ($=O$) grupė;

kur n yra 0-3, o R_{31} , R_{32} ir R_{33} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

C_1-C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

arba kur R_{31} ir R_{32} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš $-pirolidinilo$, $-piperidinilo$, $-4-morfolinilo$, $-4-tiomorfolinilo$, $-4-piperazinilo$, $-4-(1-C_1-C_6alkil)piperazinilo$, arba narį, pasirinktą iš:

1-cikloheksenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoksazolilo, 2-benzimidazolilo, 2-oksazolilo, 4-oksazolilo, 2-tiazolilo, 3-izoksazolilo, 5-izoksazolilo, 5-metil-3-izoksazolilo, 5-fenil-3-izoksazolilo, 4-tiazolilo, 3-metil-2-pirazinilo, 5-metil-2-pirazinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 5-chlor-2-tienilo, 3-furilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, 2H-1-benzopiran-3-ilo, 2,3-dihydrobenzopiran-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, chinoksalin-2-ilo, piperon-5-ilo, 4,7-dichlorbenzoksazol-2-ilo, 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-6-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 4-metilpirimidin-6-ilo, 6-chlorpiperon-5-ilo, 5-chlorimidazol[1,2-a]piridin-2-ilo, 1-H-inden-3-ilo, 1-H-2-

metil-inden-2-ilo, 3,4-dihidronaft-1-ilo, S-4-izopropenilcikloheksen-1-ilo arba 4-dihidronaft-2-ilo;

kur R_{53} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$, CN) arba penkianario, arba šešianario nesotaus žiedo, turinčio 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, kur nesotus žiedas gali turėti pakaitų, tokių kaip $-H$, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$;

kur R_{54} ir R_{55} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, alilo arba fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė arba $-CF_3$), arba paimti kartu su prijungtu azotu sudaro žiedą, pasirinktą iš $-$ pirolidinilo, $-$ piperidinilo, $-$ 4-morfolinilo, $-$ 4-tiomorfolinilo, $-$ 4-piperazinilo, $-$ 4-(1- C_1-C_6 alkil)piperazinilo;

R_{41} ir R_{42} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš $-H$ ir C_1-C_4 alkilo;

R_{12} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_6alkilas)(C_1-C_6alkilas)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6alkilas)$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ arba $-CF_3$;

R_{13} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo arba $-CF_3$;

Y yra pasirinktas iš $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ arba $-O-$;

R_4 yra $-OH$;

R_5 yra pasirinktas iš $-H$, $-C_2H_4OH$, $-C_2H_4-O-TBDMS$, halogeno, C_3-C_6 cikloalkilo, C_1-C_3 alkoksigrupės, $-CH_2CH_2Cl$ arba C_1-C_4 alkilo, su išlyga, kad R_5 nėra izobutilas;

arba, kai R_6 yra hidroksilas, R_4 ir R_5 paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, kuris kartu su pirimidino žiedu sudaro grupę, susidedančią iš 7H-pirololo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidino, furo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidino, tieno[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidino, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino, 1H-purino, pirimido[4,5-d]pirimidino, pteridino, pirido[2,3-d]pirimidino arba chinazolino, kur nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cikloalkilas, $-CF_3$, halogenas, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, o sočiajame žiede gali būti 1,

2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso ($=O$) grupė; ir

R_6 yra pasirinktas iš $-H$, $-OH$, halogeno, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{61})$, $-C(O)R_{61}$ arba $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$, kur R_{61} ir R_{62} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

C_1 - C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1 - C_6 alkilas, C_1 - C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

arba kur R_{61} ir R_{62} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš -pirolidinilo, -piperidinilo, -4-morfolinilo, -4-tiomorfolinilo, -4-piperazinilo arba -4- $(C_1$ - C_6 alkil)piperazinilo; arba

jų farmaciškai priimtinos druskos, hidratai, N-oksidai ir solvatai.

Tinkamiausias įgyvendinimo variantas yra pirimidintioalkiloi ir alkilo eteriai, kuriuose

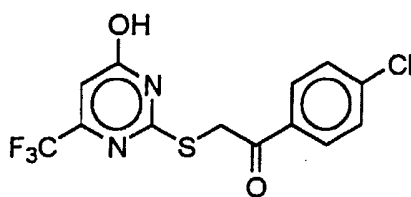
R_4 yra $-OH$, o

R_6 yra pasirinktas iš $-H$, halogeno, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{16})$, $-C(O)R_{61}$ arba $-C(O)(R_{61})(R_{62})$, geriausia CF_3 .

Tinkamiausias įgyvendinimo variantas yra XVI formulės junginiai, kuriuose s yra 0 arba 1, o Y yra $-S-$ arba $-O-$; geriausia, kai Y yra $-S-$.

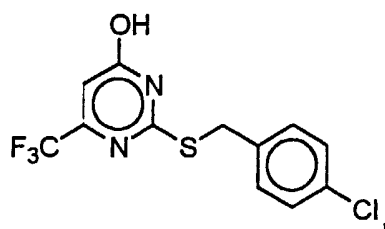
Tinkamiausi pirimidino dariniai turi tokias struktūras:

XVIA



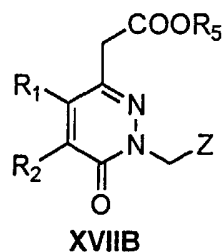
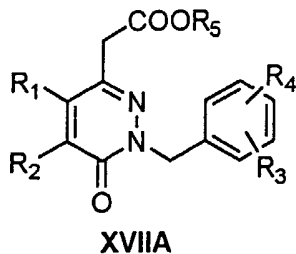
ir

XVIB



kurie gali būti pagaminti kaip aprašyta WO 96/35678.

Kitas šio išradimo būdo įgyvendinimo variantas apima aP2 inhibitorių, kurie yra piridazinono dariniai, panaudojimą. Prancūzijos patente No. 2,647,676 aprašomi junginiai, kurie yra aktyvūs kaip aP2 inhibitoriai, ir tokiu būdu yra tinkami naudoti šiame išradime, turintys tokias struktūras:



kuriose R_1 ir R_2 yra H, alkilas, arilas arba arilalkilas, kur alkile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S , NO_2 , arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę, arba

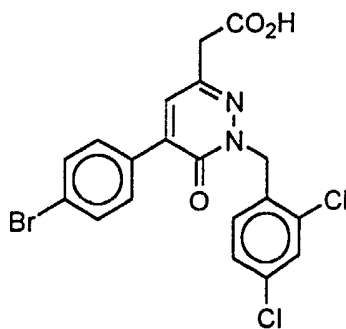
R_1 ir R_2 gali sudaryti C_3 - C_7 nearomatinį žiedą arba heterociklą, kuris gali būti piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, indolas arba pirazolas, arba deguonį turintis heterociklas, kuris gali būti piranas arba furanas, arba sierą turintis heterociklas, kuris gali būti tiopiranas arba tiofenas; šiuose heterocikluose, kaip pakaitai, gali būti halogenas arba alkilas,

R_3 ir R_4 yra H, alkilas, halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S arba NO_2 , arba R_3 ir R_4 su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę,

R_5 yra H, o

Z yra heterociklas, kuris gali būti piridinas, tiazolas, benzotiazolas, benzimidazolas arba chinolinas, ir Z grupėje gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas arba alkilas.

Tinkamiausias piridazinono darinys yra:

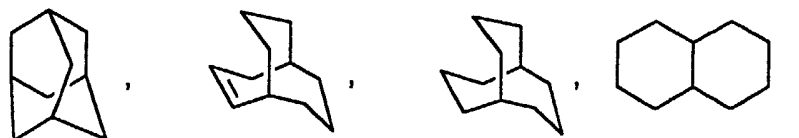


kuris gali būti pagamintas kaip aprašyta Prancūzijos patente No. 2,647,676.

Tinkamiausi aP2 inhibitoriai šiam išradimui yra tie, kurie turi oksazolo žiedą.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "žemesnysis alkilas", "alkilas" arba "alk", vienas arba kaip kitos grupės dalis, apima ir tiesiosios, ir šakotosios grandinės angliavandenilius, turinčius 1-40 anglies atomų, geriausia 1-20 anglies atomų, dar geriau – 1-12 anglies atomų, normalioje grandinėje, tokius kaip metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, t-butilas, izobutilas, pentilas, heksilas, izoheksilas, heptilas, 4,4-dimetilpentilas, oktilas, 2,2,4-trimetilpentilas, nonilas, decilas, undecilas, dodecilas, įvairūs jų šakotosios grandinės izomerai ir panašius, o taip pat tokias grupes, turinčias 1-4 pakaitus, tokius kaip halogenas, pavyzdžiui, F, Br, Cl arba I, arba CF₃, alkoksigrupė, arilas, ariloksigrupė, aril(arilas) arba diarilas, arilalkilas, arilalkiloksigrupė, alkenilas, cikloalkilas, cikloalkilalkilas, cikloalkilalikloksigrupė, aminogrupė, hidroksilas, acilas, heteroarilas, heteroariloksigrupė, heteroarilalkilas, heteroarilalkoksigrupė, ariloksialkilas, ariloksiarilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, arilkarbonilaminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė, halogenalkilas, trihalogenalkilas ir/arba alkiltiogrupė.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloalkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, apima sočiųjų arba dalinai nesočiųjų (turinčių 1 arba 2 dvigubuosius ryšius) ciklinių angliavandenilių grupes, turinčias 1-3 žiedus, įskaitant monociklinį alkilą, biciklinį alkilą ir triciklinį alkilą, turinčius iš viso 3-20 sudarančių žiedus anglies atomų, geriau 4-12 sudarančių žiedų anglies atomų, ir jis gali būti kondensuotas su 1 arba 2 aromatiniais žiedais, aprašytais aprašant arilą; šios grupės apima ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą, cikloheptilą, ciklooktilą, ciklodecilą ir ciklododecilą, cikloheksenilą,

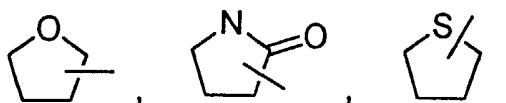


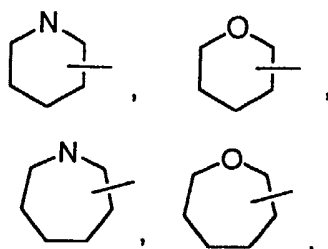
ir kiekvienoje iš šių grupių gali būti nuo 1 iki 4 pakaitų, tokių kaip halogenas, alkilas, alkoksigrupė, hidroksilas, arilas, ariloksigrupė, arilalkilas, cikloalkilas, alkilamidogrupė, alkanoilaminogrupė, oksogrupė, acilas, arilkarbonilaminogrupė, aminogrupė, nitrogrupė, cianogrupė, tiolinė grupė ir/arba alkiltiogrupė.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "arilas" arba "Ar", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia monociklines arba biciklines aromatinės grupės, turinčias žiedo dalyje 6-10 anglies atomų (tokias kaip fenilas arba naftilas) ir jose gali būti nuo vieno iki trijų papildomų žiedų, kondensuotų su Ar (tokių kaip arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedai), o juose gali būti 1, 2, 3 arba 4 pakaitai prie prieinamų anglies atomų, pasirinkti iš vandenilio, halogeno, halogenalkilo, alkilo, aikoksigrupės, halogenalkoksigrupės, alkenilo, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės, alkinilo, cikloalkilalkilo, cikloheteroalkilo, cikloheteroalkilalkilo, arilo, heteroarilo, arilalkilo, ariloksigrupės, ariloksialkilo, arilalkoksigrupės, ariltiogrųpės, arilazogrųpės, heteroarilalkilo, heteroarilalkenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloksigrųpės, hidroksilo, nitrogrupės, cianogrųpės, aminogrųpės, pakeistos aminogrųpės, turinčios 1 arba 2 pakaitus (kurie yra alkilas, arilas arba bet kuris iš arilinių junginių, paminėtų apibrėžime), tiolinės grupės, alkiltiogrųpės, ariltiogrųpės, heteroariltiogrųpės, ariltioalkilo, alkoksiariltiogrųpės, alkilkarbonilo, arilkarbonilo, alkilaminokarbonilo, arilaminokarbonilo, alkoksikarbonilo, aminokarbonilo, alkilkarboniloksigrųpės, arilkarboniloksigrųpės, alkilkarbonilaminogrųpės, arilkarbonilaminogrųpės, arilsulfinilo, arilsulfinilalkilo, arilsulfonilaminogrųpės arba arilsulfonilaminokarbonilo.

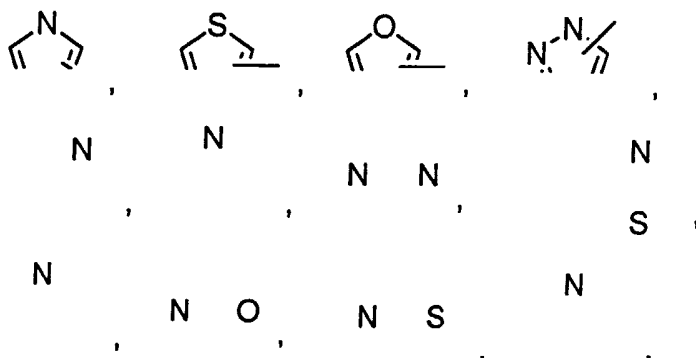
Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "aralkilas", "arilalkilas" arba "aril-žemesnysis alkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis reiškia aukščiau aptartas alkilo grupės, turinčias arilo pakaitą, tokias kaip benzilo arba fenetilo, arba naftilpropilo, arba arilą, kuris yra apibūdintas aukščiau.

Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "cikloheteroalkilas", vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5-, 6- arba 7-narį sotų arba dalinai nesotų žiedą, kuriame yra 1 arba 2 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis ir/arba siera, prijungtą per anglies atomą arba, jeigu galima, per heteroatomą, esant reikalui, per jungę $(CH_2)_p$ (kur p yra 1, 2 arba 3), tokį kaip:





Jeigu nenurodyta kitaip, čia naudojamas terminas "heteroarilas" (dar vadinamas heteroarilas), vienas arba kaip kitos grupės dalis, reiškia 5- arba 6-narį aromatinį žiedą, kuriame yra 1, 2, 3 arba 4 heteroatomai, tokie kaip azotas, deguonis arba siera, ir toks žiedas yra kondensuotas su arilo, cikloalkilo, heteroarilo arba cikloheteroalkilo žiedu (pvz. benztiofenilas, indolilas), prijungtą per anglies atomą arba, jeigu galima, per heteroatomą, esant reikalui, per jungę $(CH_2)_p$ (kuri apibūdinta aukščiau), tokį kaip:

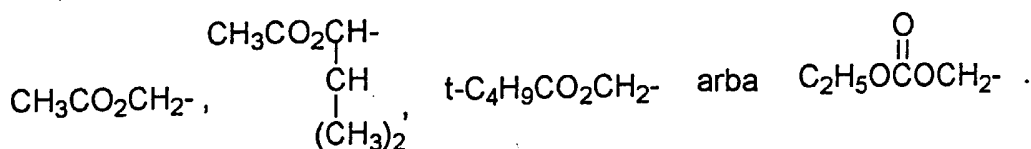


Heteroarilo grupėse, įskaitant aukščiau parodytas grupes, gali būti 1-4 pakaitai, tokie kaip bet kuris pakaitas, išvardintas aprašant arilą. Be to, bet kuris iš aukščiau parodytų žiedų gali būti kondensuotas su cikloalkilo, arilo, heteroarilo arba cikloheteroarilo žiedu.

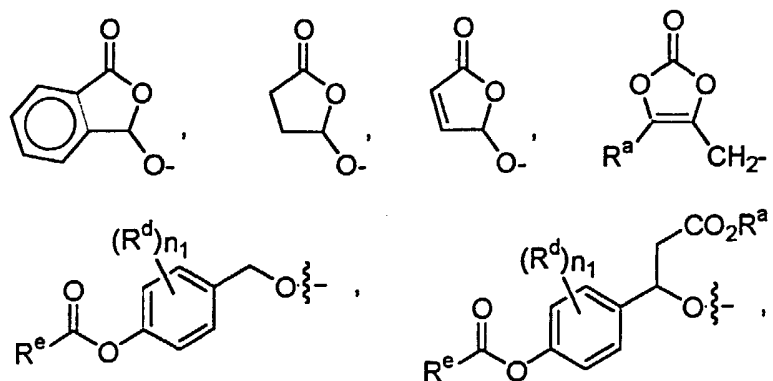
Čia naudojamas terminas “provaistiniiai esteriai” apima žinomus tiek fosforo, tiek ir karboksirūgščių provaistinius esterius, tokius kaip panašius į karboksirūgščių metilo, etilbenzilo esterius ir pan. Kitais pavyzdžiais yra tokios grupės: (1-alkanoiloksi)alkilas, kaip antai



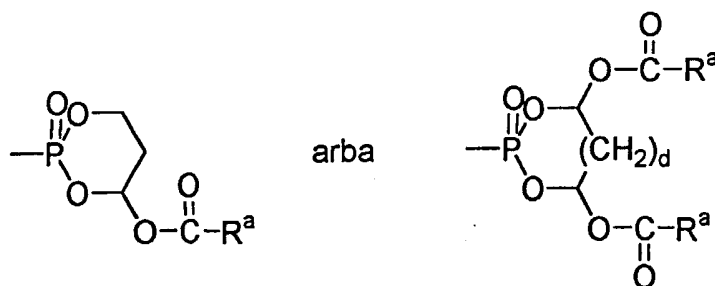
kuriuose R^a , R^b ir R^c yra H, alkilas, arilas arba aril-alkilas, tačiau R^aO negali būti HO. Tokių provaistinių esterių pavyzdžiais yra:



Kitų tinkamų provaistinių esterių pavyzdžiais yra:



kuriuose R^a gali būti H, alkilas (toks kaip metilas arba t-butilas), arilalkilas (toks kaip benzilas) arba arilas (toks kaip fenilas); R^d yra H, alkilas, halogenas arba alkoksigrupė, R^e yra alkilas, arilas. arilalkilas arba alkoksigrupė, o n_1 yra 0, 1 arba 2; arba



Kai aP2 inhibitorius yra rūgšties formoje, jis gali sudaryti farmaciškai priimtina druską, tokią kaip šarminio metalo, tokio kaip litis, natris arba kalis, druska, žemės šarminio metalo, tokio kaip kalcis arba magnis, druska, o taip pat cinko arba aliuminio ir kitų katijonų, kaip antai amonio, cholino, dietanolamino, etilendiamino, t-butilamino, t-oktilamino, dehidroabietilamino, druska.

Jeigu pageidaujama, aP2 inhibitorius gali būti naudojamas derinyje su kitu priešateroskleroziniu agentu, kuris pagal išradimą gali būti vartojamas peroraliniu būdu ta pačia dozuota forma, atskira peroraline dozuota forma arba injekcijomis.

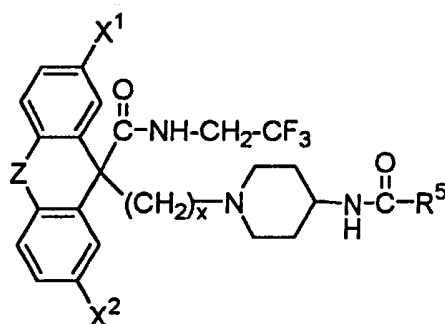
Manoma, kad aP2 inhibitoriaus naudojimas derinyje su kitu priešateroskleroziniu agentu duoda priešaterosklerozinius rezultatus, geresnius negu galima gauti su kiekvienu iš šių vaistų atskirai, ir geresnius, nei susumavus šių vaistų duodamus efektus.

Kitas šio išradimo būde naudotas priešaterosklerozinis agentas apima MTP inhibitorius, aprašytus U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 ir U.S. paraiškoje Ser. No. 09/175,180, paduotoje 1998 m. spalio 20 d., dabar U.S. Patent No. _____. Tinkamiausiais yra tinkamiausi MTP inhibitoriai, aprašyti kiekviename iš aukščiau pateiktų patentų ir paraiškų.

Visi aukščiau nurodyti JAV patentai ir paraiškos čia duodami kaip literatūros šaltiniai.

Labiausiai tinkamais MTP inhibitoriais, kuriuos galima naudoti šiame išradime, apima tinkamiausius U.S. Patent Nos. 5,739,135 ir 5,712,279 ir U.S. Patent No. 5,760,246 nurodytus inhibitorius.

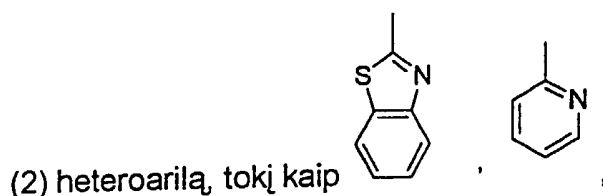
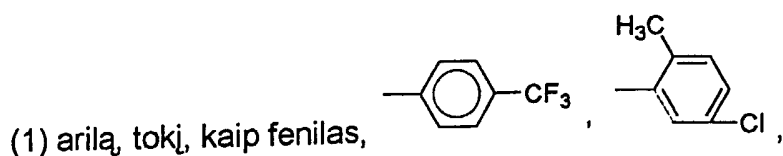
Tokiu būdu, tinkamiausi naudoti šiame išradime U.S. Patent Nos. 5,739,135 ir 5,712,279 junginiai turi tokią struktūrą:



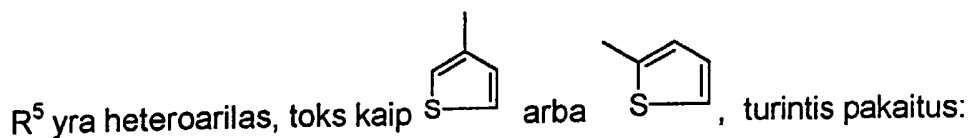
kurioje Z yra jungtis;

X^1 ir X^2 yra H;

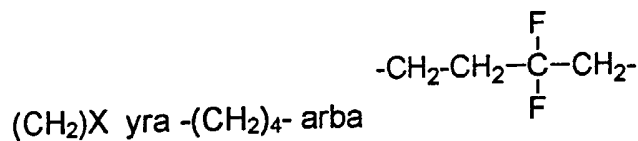
R^5 yra arilas, toks kaip fenilas, turintis pakaitus:



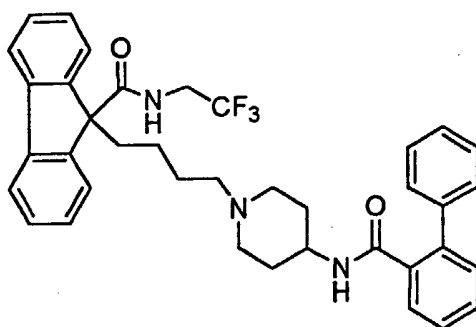
(3) halogeną, tokį kaip Cl;



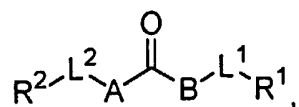
ir geriausia, kai R^5 pakaitas yra greta anglies atomo, prijungto prie $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$.



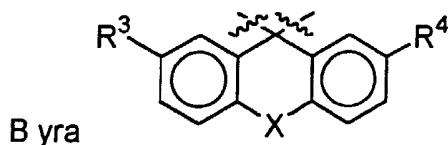
Pats tinkamiausias yra 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoretoksi)benzoi]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoren-9-karboksamidas:



Tinkamiausi naudoti šiame išradime U.S. Patent No. 5,760,246 junginiai yra MTP inhibitoriai, kurie turi formulę:



kurioje A yra NH,



X yra jungtis, deguonis arba siera; R^3 ir R^4 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H arba F.

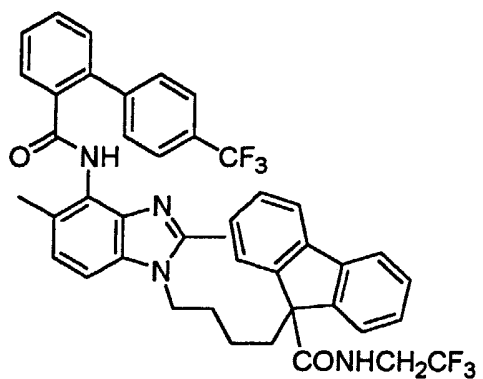
Tinkamiausios R^1 grupės yra arilas, geriausia fenilas, heteroarilas, geriausia imidazolilas arba piridilas (geriausia turintis vieną iš tinkamiausių R^1 pakaitų: arilkarbonilaminogrupę, heteroarilkarbonilaminogrupę, cikloalkilkarbonilaminogrupę, alkoksikarbonilaminogrupę, alkilsulfonilaminogrupę, arilsulfonilaminogrupę, heteroarilsulfonilaminogrupę), $PO(OAlkilas)_2$, heteroariltiogrupė, benzotiazol-2-tiogrupė, imidazol-2-tiogrupė arba alkenilas, cikloalkilas, toks kaip cikloheksilas, arba 1,3-dioksan-2-ilas.

Tinkamiausios R^2 grupės yra alkilas, polifluoralkilas (toks kaip 1,1,1-trifluoretilas), alkenilas, arilas arba heteroarilas (geriausia turintis vieną iš tinkamiausių aukščiau nurodytų R^1 pakaitų), arba $PO(OAlkilas)_2$.

Jeigu R^2 yra alkilas, 1,1,1-trifluoretilas arba alkenilas, geriau, kad R^1 būtų ne alkilas arba alkenilas.

Pageidautina, kad L^1 turėtų 1-5 atomus linijinėje grandinėje, o L^2 būtų jungtis arba žemesnysis alkilenas.

Tinkamiausias yra:



Kitas priešaterosklerozinis agentas gali būti HMG CoA reduktazės inhibitorius, kuris apima, bet neapsiriboja, mevastatiną ir giminingus junginius, aprašytus U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatiną (mevinoliną) ir giminingus junginius, aprašytus U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatiną ir giminingus junginius, aprašytus U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatiną ir giminingus junginius, aprašytus U.S. Patent Nos. 4,448,784 ir 4,450,171; tinkamiausi iš jų

yra pravastatinas, lovastatinas arba simvastatinas. Kiti HMG CoA reduktazės inhibitoriai, kurie gali būti naudojami šiame išradime, apima, bet neapsiriboja, fluvastatiną, aprašytą U.S. Patent No. 5,354,772, cervastatiną, aprašytą U.S. Patent Nos. 5,006,530 ir 5,177,080, atorvastatiną, aprašytą U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 ir 5,686,104, mevalonolaktono darinių pirazolinius analogus, aprašytus U.S. Patent No. 4,613,610, mevalonolaktono darinių indeninius analogus, aprašytus PCT paraiškoje WO 86/03488, 6-[2-(pakeistas pirol-1-il)-alkil]piran-2-onus ir jų darinius, aprašytus U.S. Patent No. 4,647,576, Searle SC-45355 (3-pakeistos pentandikarboksirūgšties darinys) dichloracetatą, mevalonolaktono imidazolinius analogus, aprašytus PCT paraiškoje WO 86/07054, 3-karboksi-2-hidroksipropanfosfonio rūgšties darinius, aprašytus Prancūzijos patente No.2,596,393, 2,3-dipakeisto pirolo, furano ir tiofeno darinius, aprašytus Europos patentinėje paraiškoje No. 0221025, mevalonolaktono naftilinius analogus, aprašytus U.S. Patent No. 4,686,237, oktahidronaftalenus, tokius kaip aprašyti U.S. Patent No. 4,499,289, mevinolino (lovastatino) ketoanalogus, aprašytus Europos patentinėje paraiškoje No. 0,142,146 A2, bei kitus žinomus HMG CoA reduktazės inhibitorius.

Be to, fosfino rūgšties junginiai, inhibuojantys HMG CoA reduktazę ir tinkantys naudoti šiame išradime, yra aprašyti GB 2205837.

Skvaleno sintetazės inhibitoriai, tinkantys naudoti šiame išradime, apima, bet neapsiriboja, α -fosfonosulfonatus, aprašytus U.S. Patent No. 5,712,396, inhibitorius, aprašytus Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol.31, No.10, pp. 1869-1871, įskaitant izopreninius (fosfinilmetil)fosfonatus bei kitus skvaleno sintetazės inhibitorius, aprašytus U.S. Patent No. 4,871,721 ir 4,924,024.

Be to, kiti skvaleno sintetazės inhibitoriai, tinkantys naudoti šiame išradime, apima terpenoidinius pirofosfatus, aprašytus P. Oritz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, farnezildifosfonato analogą A ir preskvaleno pirofosfato (PSQ-PP) analogus, aprašytus Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatus, aprašytus McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 ir ciklopropanus, aprašytus Capson,

T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp.16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Tinkamiausi yra pravastatinas, lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas, fluvastatinas ir cerivastatinas.

Visos aukščiau nurodytos JAV paraiškos čia duodamos kaip literatūros šaltiniai.

Kiti tinkami naudoti šiame išradime cholesterolio kiekį mažinantys vaistai apima, bet neapsiriboja, antihiperlipoproteineminius agentus, tokius kaip fibrino rūgšties dariniai, kaip antai fenofibratą, gemfibrozilą, klofibratą, bezafibratą, ciprofibratą, klinofibratą ir panašius, probukolį ir giminingus junginius, aprašytus U.S. Patent No. 3,674,836; tinkamiausi yra probukolis ir gemfibrozilas; tulžies rūgšties kompleksodariai, tokie kaip cholestiraminas, kolestipolis ir DEAE-Sephadex (Secholex[®], Polidexide[®]), o taip pat klofibratas, lipostabilis (Rhone-Poulenc), Eisai E-5050 (N-pakeistas etanolamino darinys), imaniksilas (HOE-402), tetrahidrolipstatinas (THL), istigmastanilfosforilcholiną (SPC, Roche), aminociklodekstrinas (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azuleno darinys), melinamidas (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 ir CL-283,546 (dipakeisti karbamido dariniai), nikotino rūgštis, acipimoksas, acifranas, neomicinas, p-aminosalicilo rūgštis, aspirinas, poli(dialilmetilamino) dariniai, tokie kaip aprašyti U.S. Patent No. 4,759,923, ketvirtinis aminas (dialildimetilamonio chloridas) ir jononai, tokie kaip aprašyti U.S. Patent No. 4,027,009, ir kiti žinomi serumo cholesterolį mažinantys agentai.

Aukščiau minėti JAV patentai pateikiami kaip literatūros šaltiniai.

Kitais priešateroskleroziniais agentais taip pat gali būti PPAR α/γ dvigubasis agonistas, toks kaip aprašytas Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferator – Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998).

Kitas priešaterosklerozinis agentas gali būti ACAT inhibitorius, toks kaip aprašytas "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al.,

Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "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 lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (19998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfonil-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.: Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "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", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62.

Kitas priešaterosklerozinis agentas taip pat gali būti lipoksigenazės inhibitorius, įskaitant 15-hipoksigenazės (15-LO) inhibitorių, tokį kaip benzimidazolo dariniai, aprašyti WO 97/12615, 15-LO inhibitoriai, aprašyti WO 97/12613, izotiazolonai, aprašyti WO 96/38144, ir 15-LO inhibitoriai, aprašyti Sendobry et al. "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, ir Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Pagal šį išradimą, aP2 inhibitorius su kitu priešateroskleroziniu agentu (jeigu jis yra) bus naudojamas masių santykiu nuo maždaug 500:1 iki maždaug 1:500, geriausia nuo maždaug 100:1 iki maždaug 1:100.

Skiriamos dozės turi būti rūpestingai pritaikytos priklausomai nuo paciento amžiaus, masės ir būklės, taip pat nuo vartojimo būdo, dozuotos formos, režimo ir norimo rezultato.

Kito vartojamo priešaterosklerozinio agento dozės ir vaisto formos, jei galima pritaikyti, yra nurodytos paskutiniame Physician's Desk Reference leidinyje.

Vartojant peroraliniu būdu, patenkinamas rezultatas gali būti gautas naudojant MTP inhibitoriaus dozes nuo maždaug 0,01 mg/kg iki maždaug 100 mg/kg, geriau nuo maždaug 0,1 mg/kg iki maždaug 75 mg/kg, nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Tinkamiausioje peroralinėje dozuotoje formoje, tokioje kaip tabletės arba kapsulės, MTP inhibitoriaus turėtų būti nuo maždaug 1 iki maždaug 500 mg, geriau nuo maždaug 2 iki maždaug 400 mg, o dar geriau nuo maždaug 5 iki maždaug 250 mg, vartojant nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Vartojant parenteriniu būdu, MTP inhibitoriaus bus naudojama nuo maždaug 0,005 mg/kg iki maždaug 10 mg/kg, geriau nuo maždaug 0,005 mg iki maždaug 8 mg/kg, vartojant nuo vieno iki keturių kartų per dieną.

Vartojant peroraliniu būdu, patenkinamas rezultatas gali būti gautas naudojant HMG CoA reduktazės inhibitorių, pavyzdžiui, pravastatiną, lovastatiną, simvastatiną, atorvastatiną, fluvastatiną arba cervastatiną dozėmis, nurodytomis Physician's Desk Reference, tokiomis kaip nuo maždaug 1 iki 2000 mg, geriau nuo maždaug 4 iki maždaug 200 mg.

Skvaleno sintetazės inhibitorius gali būti naudojamas dozėmis nuo maždaug 10 mg iki maždaug 2000 mg, geriau nuo maždaug 25 mg iki maždaug 200 mg.

Tinkamiausioje peroralinėje dozuotoje formoje, tokioje kaip tabletės arba kapsulės, HMG CoA reduktazės inhibitoriaus turėtų būti nuo maždaug 0,1 iki maždaug 100 mg, geriau nuo maždaug 5 iki maždaug 80 mg, o dar geriau nuo maždaug 10 iki maždaug 40 mg.

Tinkamiausioje peroralinėje dozuotoje formoje, tokioje kaip tabletės arba kapsulės, skvaleno sintetazės inhibitoriaus turėtų būti nuo maždaug 10 iki maždaug 500 mg, geriau nuo maždaug 25 iki maždaug 200 mg.

aP2 inhibitorius ir kitas priešaterosklerozinis agentas gali būti vartojami kartu toje pačioje dozuotoje formoje arba atskirose dozuotose formose, priimamose tuo pačiu metu.

Aukščiau aprašytos kompozicijos gali būti skiriamos aukščiau aprašytais dozuotomis formomis kaip vienkartinė dozė, arba padalintomis

dozėmis nuo vieno iki keturių kartų per dieną. Pacientui gali būti patartina pradėti nuo mažų dozių derinio ir laipsniškai pasiekti didelių dozių derinį.

Gali būti pagaminamos įvairių dydžių tabletės, pvz., nuo maždaug 2 iki 2000 mg bendros masės, turinčios vieną arba abi veikliąsias medžiagas aukščiau aprašytų dozių ribose, o likusioji dalis yra fiziologiškai priimtinas kitų medžiagų nešiklis pagal įprastą farmacinę praktiką. Tabletės, žinoma, gali būti įrėžtos, kad būtų galima gauti trupmenines dozes. Panašiu būdu gali būti sukomponuotos želatininės kapsulės.

Taip pat gali būti pagamintos skystos vaisto formos, ištirpinant arba suspenduojant vieną veikliąją medžiagą arba medžiagų derinį įprastame skystame tirpiklyje, priimtina farmaciniam vartojimui taip, kad būtų gaunama norima dozė 1-4 valgomuosiuose šaukštuose.

Tokios dozuotos formos gali būti skiriamos pacientui pagal režimą nuo vienos iki keturių dozių per dieną.

Pagal kitą modifikaciją, norint tiksliau reguliuoti dozavimą, veikliosios medžiagos gali būti vartojamos atskirai individualiais dozuotais vienetais tuo pačiu metu arba kruopščiai suderinus laikus. Kadangi kiekiai kraujyje yra padaromi ir palaikomi pagal reguliuojamą vartojimo grafiką, tas pats rezultatas yra pasiekiamas esant abiems medžiagoms vienu metu. Atitinkamos medžiagos gali būti atskirai sukomponuotos atskirose vienetinėse dozuotose formose panašiu būdu kaip aprašyta aukščiau.

Aprašytos vaisto formos bus skiriamos ilgesnį laiką, t.y. tol, kol tebėra aterosklerozinė būklė. Taip pat gali būti naudojamos tokios prailginto išskyrimo vaisto formos, kurios galėtų pateikti tokius kiekius kas dvi savaitės, kas savaitę, kas mėnesį ir pan.

Gydant šio išradimo būdu, bus naudojamos farmacinės kompozicijos, turinčios bent vieną aP2 inhibitorių su priešateroskleroziniu agentu arba be jo kartu su farmaciniu tirpikliu arba skiedikliu. Farmacinė kompozicija gali būti sukomponuota, naudojant įprastus kietus arba skystus tirpiklius arba skiediklius ir farmacinius priedus, tinkančius norimam vartojimo būdui. Junginiai gali būti skiriami žinduoliams, įskaitant žmones, beždžiones, šunis ir t.t. peroraliniu būdu, pavyzdžiui, tablečių, kapsulių, granulių arba miltelių forma, arba jie gali būti skiriami parenteriniu būdu preparatų injekcijoms forma. Tinkamiausia dozė suaugusiems yra tarp 50 ir 2000 mg per dieną, kuri

gali būti skiriama kaip vienkartinė dozė arba kaip atskiros dozės 1-4 kartus per dieną.

Tipiškoje kapsulėje peroraliniam vartojimui yra aP2 inhibitoriaus (250 mg), laktozės (75 mg) ir magnio stearato (15 mg). Mišinys perleidžiamas per 60 mešų sieta ir supilamas į Nr.1 želatininę kapsulę.

Tipiškas preparatas injekcijoms yra pagaminamas aseptiškai įdedant 250 mg aP2 inhibitoriaus į buteliuką, aseptiškai liofilizuojant ir sandariai uždarant. Vartojant, buteliuko turinys sumaišomas su 2 ml fiziologinio tirpalo ir gaunamas preparatas injekcijoms.

Junginių, patenkinančių aukščiau aprašytus struktūros kriterijus, tinkamumas naudoti gali būti įvertintas *in vitro* testavimo sistemoje, kurioje aP2 inhibavimo veiksmingumas nustatamas pagal inhibitoriaus vykdomą fluorescencinio substrato išstūmimą iš aP2. Žemiau aprašytu būdu galima nustatyti inhibitorių inhibicijos konstantos (K_i) reikšmės:

Išgryninto rekombinantinio žmogaus aP2 baltymo pagaminimas.

Rekombinantinis žmogaus aP2 baltymas yra pagaminamas pagal standartinę rekombinantinę DNR technologiją. Būdingu atveju aP2 yra pagaminamas panaudojant heterologinę ekspresiją *E.Coli* kamiene BL21(D53), transformuotame pET11a vektoriumi, turinčiu pilno ilgio žmogaus aP2 cDNR (Baxa, C.A., Sha, R.S., Buelt, M.K., Smith, A.J., Matarese, V., Chinander, L.I., Boundy, K.L., and Bernlohr, D.A. (1989). Human adipocyte lipid-binding protein: purification of the protein and cloning of its complementary DNA. *Biochemistry* 28: 8683-8690 ir Xu, Z., Buelt, M. K., Banaszak, L. J., and Bernlohr, D.A. (1991). Expression, purification and crystallization of the adipocyte lipid binding protein. *J. Biol. Chem.* 266: 14367-14370). aP2 išskiriamas iš *E. coli* pagal Xu aprašymą, gaunant iš esmės homogeninį aP2 baltymą, kurio molekulinė masė ~14600 daltonų ir jame nėra endogeninių riebalų rūgščių. Išgrynintas aP2 gali susirišti su vienu moliu laisvos riebalų rūgšties moliui baltymo. Anksčiau buvo parodyta, kad rekombinantinio aP2 baltymo susirišimas ir struktūrinės savybės yra identiškos aP2 baltymui, išskirtam iš riebalinio audinio.

aP2 inhibitorių tyrimas *in vitro*. aP2 inhibitoriai įvertinti homogeniniame fluorescencija paremtame konkurenciniame teste, naudojant rekombinantinį aP2 baltymą ir 1,8-anilinonaftalensulfonrūgštį (1,8-ANS) kaip testo substratą. Šis konkurentinis testas buvo pritaikytas imant anksčiau aprašytas apibendrintas metodikas (Kane, C.D. and Bernlohr, D.A. (1996). A simple assay for intracellular lipid-binding proteins using displacement of 1-anilino-8-sulfonic acid, (1996) Anal. Biochem. 233: 197-204 ir Kurian E., Kirk, W. R. and Frendergast, F.G (1996). Affinity of fatty acid for r-rat intestinal fatty acid binding protein. Biochemistry, 35, 3865-3874). Metodas remiasi 1,8-ANS fluorescencijos kvantinės išeigos padidėjimu, susijungus su aP2 riebalų rūgšties surišimo vieta. Bandymas atliekamas naudojant atitinkamas inhibitoriaus, 1,8-ANS ir aP2 baltymo koncentracijas, kad būtų galima apskaičiuoti tiriamųjų junginių inhibitoriaus surišimo konstatntą (K_i). K_i skaičiavimai paremti metodika, kurią anksčiau aprašė Kurian disociacijos konstantų skaičiavimui. Mažesnės K_i reikšmės rodo didesnę junginių giminingumą aP2.

Bandyme, atliekamame su čia aprašytais inhibitoriais, eilė aP2 alikvotų (5 μ M) 10 mM kalio fosfato buferio tirpale (pH 7,0) sumaišoma su ekvimoline tiriamojo junginio koncentracija, po to pridedama eilė didėjančių koncentracijų 1,8-ANS tirpalų (nuo 0 iki 5 μ M). Bandymas paprastai yra atliekamas 96 duobučių plokštelėje, reagentų pridėjimui naudojant roboto tipo prietaisą (Packard Multiprobe 104). Fluorescencijos reikšmė kiekvienam testui nustatoma naudojant Cytofluor-4000 daugiaduobelinį fluorescencijos plokštelių skaičiuoklį (Perceptive Biosystems), naudojant 360 nm sužadinimo bangos ilgį ir 460 nm emisijos bangos ilgį, arba naudojant kitą tinkamą spektrofluorimetą. Pasiruošiant bandymui, iš pradžių pagaminami tiriamųjų junginių 10 mM tirpalai dimetilsulfoksido. Visi paskesni praskiedimai ir tirpalų pridėjimai atliekami 10 mM kalio fosfato buferyje, pH 7,0.

Inhibitoriaus-aP2 komplekso Rentgeno spindulių kristalografinius tyrimus gali atlikti šios srities specialistas, naudodamas šiuolaikines biofizikos metodikas ir komercinius prietaisus. Tokie kristalografiniai duomenys gali būti naudojami, norint galutinai nustatyti, ar šiame išradime naudojamas junginys

atitinka struktūrinius reikalavimus, būtinus aP2 inhibuoti. Toliau pateikiamas tokio Rentgeno spindulių kristalografinio nustatymo pavyzdys:

Kompleksuoto su inhibitoriais aP2 kristalai paprastai auginami panaudojant kabančio lašo metodą. aP2, imant jo 8,3 mg/ml, išlaikomas su 1,5 mM inhibitoriaus tirpalu 0,1 M Tris-HCl pH 8, 1 % m/t DMSO 4 valandas, kad pasiektų pusiausvyrą. 2 μ l lašai, turintys pusiausvyrą pasiekusio baltymo, ir rezervuaro tirpalas 1:1 santykiu pakabinami ant plastikiniu dangteliu uždengtų juostelių ir laikomi, kad pasiektų pusiausvyrą su 1 ml rezervuare esančiu 2,6-3,0 M amonio sulfatu 0,1 M Tris-HCl, pH 8,0. Kristalai paprastai pasirodo per 2-3 dienas ir pasiekia maksimalų dydį per 2 savaites. Duomenys paprastai gaunami nuo atskiro staigiai užšaldyto kristalo (Oxford Cryosystems), naudojant Rigaku sukamą anodą ir Bruker daugialaidžio ploto detektoriaus R-ašies II vaizdo plokštės detektorius. Difrakcija nuo aP2 kristalų buvo puiki. Difrakcija buvo pastoviai stebima esant geresnei nei 2,0 Å skiriamajai gebai, dažnai geresnei nei 1,5 Å skiriamajai gebai. Duomenys buvo apdorojami arba DENZO/SCALEPACK (R-ašies II duomenys), arba Xengen (Bruker duomenys). Struktūrai suderinti naudojama XPLOR, o modeliavimas buvo vykdomas, naudojant molekulių modeliavimo programinį paketą CHAIN. Po vieno derinimo ciklo F_o-F_c žemėlapis nagrinėjimas paprastai leidžia lengvai įstatyti inhibitorių į aP2 rišančiąją ertmę. Iteracinis pritaikymas ir derinimas buvo tęsiami tol, kol elektroninio tankio žemėlapyje arba laisvajame R nebesimatė pagerėjimo.

Pridedamoje figūroje, kuri yra XVIA junginio, surišto su žmogaus aP2, kompiuteriu sukurtas dalinės rentgenografinės struktūros atvaizdas, figūra iš šviesiai pilkų rutuliukų ir strypelių yra XVIA junginys. Arg106, Arg126 ir Tyr128 liekanos pavaizduotos kaip figūros iš tamsiai pilkų rutuliukų ir strypelių. Tamsūs rutuliai vaizduoja atskiros rišančios kišenės, susidedančios iš Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78 liekanų, erdvės užpildymą. XVIA junginio 4-chlorfenilo pakaitas yra parodytas, kaip esantis surištas su šia atskira kišene, o hidroksilo grupė yra prijungta prie Arg-Tyr-Arg liekanų.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. aP2 inhibitorius, skirtas panaudoti aterosklerozės gydymui.
2. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius jungiasi prie aP2 baltymo ir inhibuoja jo funkciją ir/arba jo sugebėjimą surišti laisvasias riebalų rūgštis.
3. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius turi vandenilinio ryšio donorinę arba akceptorinę grupę ir su aP2 baltymu sąveikauja tiesiogiai arba per įsiterpusią vandens molekulę, susidarant arba joniniam, arba vandeniliniam ryšiui su viena, dviem arba trimis iš trijų aminorūgščių liekanų, žmogaus aP2 pažymėtų Arg106, Arg126 ir Tyr128.
4. Inhibitorius pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandenilinio ryšio donorinė arba akceptorinė grupė yra rūgštinės prigimties.
5. Inhibitorius pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas aP2 inhibitorius turi papildomą pakaitą, kuris rišasi su ir/arba sąveikauja su atskira kišene aP2 baltyme, kurią žmogaus aP2 apsprendžia apytikriai Phe16, Tyr19, Met20, Val23, Val25, Ala33, Phe57, Thr74, Ala75, Asp76, Arg78 liekanos.
6. Inhibitorius pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad minėtas papildomas pakaitas minėtame aP2 inhibitoriuje yra hidrofobinės prigimties.
7. Inhibitorius pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad erdvinis atstumas nuo vandenilinio ryšio donorinės/akceptorinės grupės iki papildomo pakaito minėtame aP2 inhibitoriuje yra nuo 7 iki 15 angstromų.
8. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad yra gydomas II tipo diabetas.
9. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra naudojamas jo farmaciškai priimtinos druskos arba jo provaistinio esterio formoje.
10. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius turi oksazolo arba analogišką žiedą, yra pirimidino darinys arba piridazinono darinys.

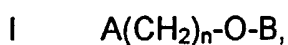
11. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra pakaitų turintis benzoilo arba bifetil-2-oksazolalkano rūgšties darinys, oksazolo darinys, 2-tio-4,5-difeniloksazolo S-darinys, fenil-heterociklinio oksazolo darinys, diariloksazolo darinys, 4,5-difeniloksazolo darinys, oksazolkarboksirūgšties darinys, feniloksazoliloksazolo darinys arba 2-(4,5-diaril)-2-oksazolilo pakaitų turinčios fenoksialkano rūgšties darinys.

12. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra 2-benziloksimidino darinys, dihidro(alkiltio)(naftilmetil)-oksimidino darinys, tiouracilo darinys arba α -pakeistas pirimidintioalkilo arba alkilo eterio darinys.

13. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra piridazinonacto rūgšties darinys.

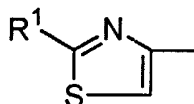
14. Inhibitorius pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius yra

(I) pakaitų turintis benzoilbenzeno arba bifetilalkano rūgšties darinys, turintis struktūrą:

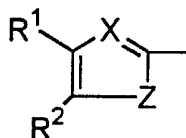


kurioje:

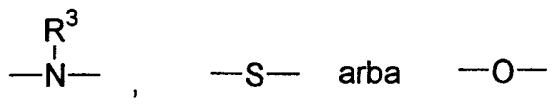
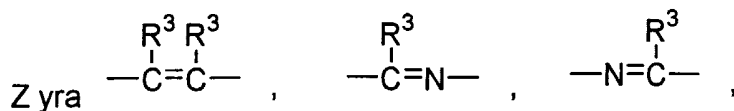
A yra grupė, kurios formulė



arba



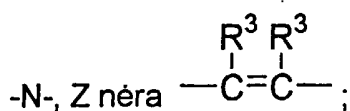
kurioje



R^1 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba fenilas;

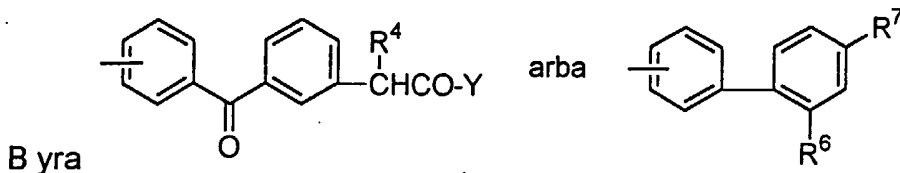
R^2 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba

R^1 ir R^2 , paimti kartu, sudaro benzeno žiedą, su išlyga, kad kai X yra



R^3 yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

n yra 1-2;

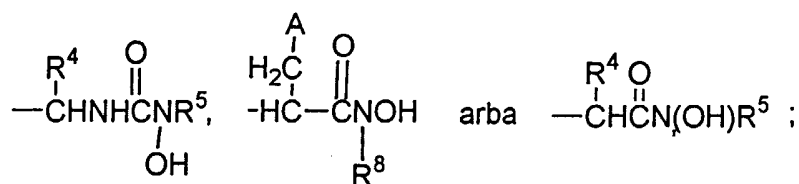
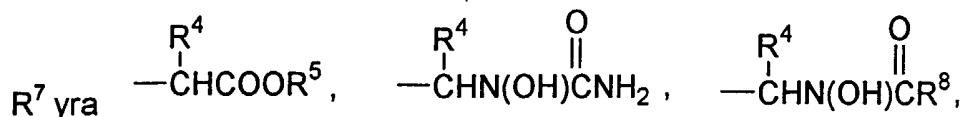


kur

Y yra OR^5 arba $N(OH)R^8$;

R^4 ir R^5 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba žemesnysis alkilas;

R^6 yra vandenilis, halogenas arba nitrogrupė;



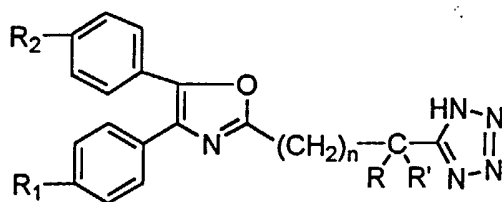
R^8 yra žemesnysis alkilas;

m yra 0-3;

arba jų farmakologiškai priimtinos druskos;

(II) oksazolo dariniai, kurie turi struktūrą:

II



kurioje:

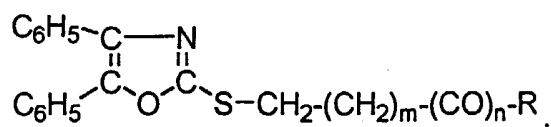
R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio atomą arba alkilo radikalą, turintį 1 arba 2 anglies atomus,

R_1 ir R_2 yra vienodi arba skirtingi ir reiškia vandenilio arba halogeno atomus arba alkiloksi-radikalus, kurių alkilo dalyje yra nuo 1 iki 4 anglies atomų tiesioje arba šakotoje grandinėje, ir

n lygu 3-6, o taip pat jų druskos;

(III) 2-tiol-4,5-difeniloksazolo S-dariniai, kurie turi struktūrą:

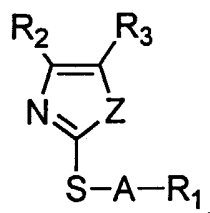
III



kurioje m yra 0, 1 arba 2, n yra 1, o R reiškia hidroksilą, alkoksigrupę arba aminogrupę, ir jų farmaciškai priimtinos adityvinės druskos;

(IV) azolo dariniai, turintys struktūrą:

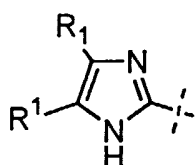
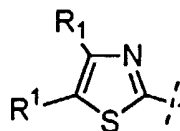
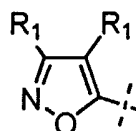
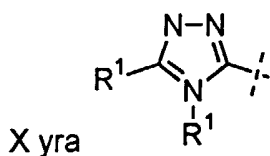
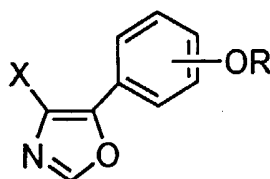
IV



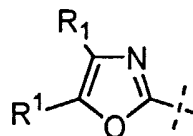
kurioje R_1 yra karboksigrupė, esterinta karboksigrupė arba kita funkciškai modifikuota karboksigrupė; ir R_2 , ir R_3 yra arilas, turintis iki 10 anglies atomų; A yra C_nH_{2n} , kurioje n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10 imtinai; o Z yra O arba S, ir jų fiziologiškai priimtinos druskos;

(V) fenil-heterocikliniai oksazolo dariniai, turintys struktūrą:

V

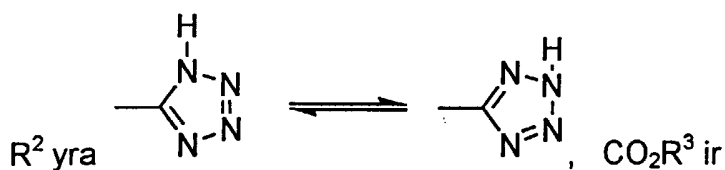


arba



R yra CH_2R^2 ;

R^1 yra Ph arba Th;

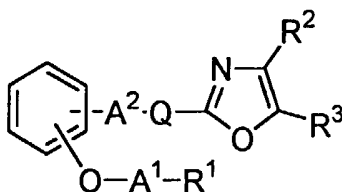


R^3 yra H arba C_1 - C_4 žemesnysis alkilas;

arba jų farmaciškai priimtinos druskos;

(VI) diariloksazolo dariniai, turintys struktūrą:

VI



kurioje R^1 yra karboksigrupė arba blokuota karboksigrupė,

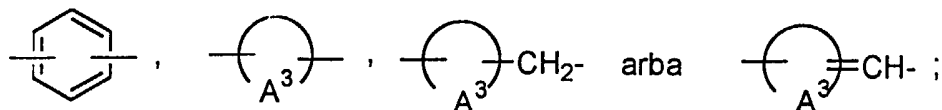
R^2 yra arilas,

R^3 yra arilas,

A^1 yra žemesnysis alkilenas,

A^2 yra jungtis arba žemesnysis alkilenas ir

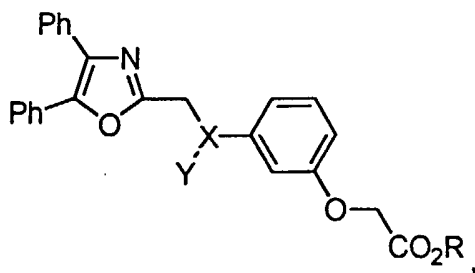
-Q- yra



(kur  yra ciklo(žemesnysis)alkanas arba ciklo(žemesnysis)alkenas, ir kiekviename iš jų gali būti tinkamas pakaitas(ai);

(VII) 4,5-difeniloksazolo dariniai, turintys struktūrą:

VIIA



kurioje

R yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas,

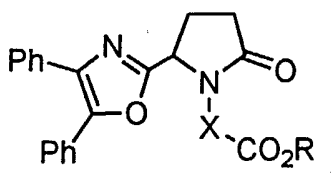
X yra N arba CH,

Y yra H arba CO_2R^1 arba COR^2 , su išlyga, kad kai X yra CH, Y nėra H,

R^1 yra C_1-C_5 žemesnysis alkilas arba fenilmetilas, ir

R^2 yra C_1-C_5 alkilas;

VIIIB



kurioje

R yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas,

X yra $(CH_2)_n$ arba para- arba meta-pakeistas fenilas, kuriame pakaitas yra OR^2 ,

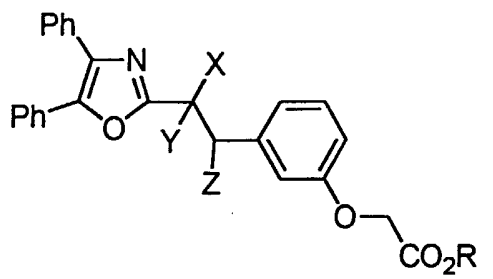
R^2 yra C_1-C_5 alkilas, ir

n yra sveikas skaičius nuo 4 iki 8,

ir jų farmaciškai priimtinos druskos;

(VIII) oksazolkarboksirūgšties dariniai, turintys struktūrą:

VIII



kurioje

Y ir Z, nepriklausomai vienas nuo kito, yra vandenilis arba kartu sudaro ryšį;

X yra CN, CO_2R^1 arba $CONR^2R^3$;

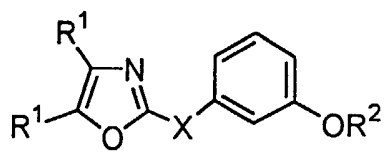
R ir R^1 nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H, Na arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas;

R^2 ir R^3 nepriklausomai vienas nuo kito arba kartu yra H arba C_1-C_5 žemesnysis alkilas;

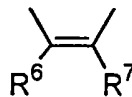
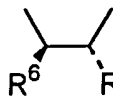
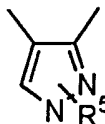
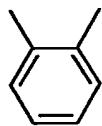
arba jų šarminių metalų druskos;

(IX) feniloksaziloksazolo dariniai, turintys struktūrą:

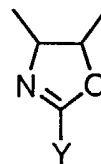
IX



kurioje

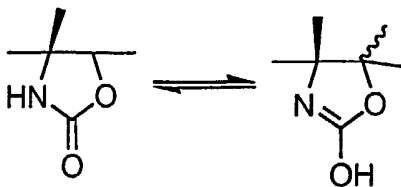


arba



X yra

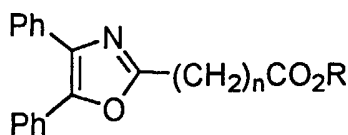
Y yra CH₃, Ph arba OH, su išlyga, kad kai Y yra OH, junginys egzistuoja keto-enolinės tautomerijos formose

R¹ yra Ph arba Th;R² yra CH₂R³;R³ yra CO₂R⁴;R⁴ yra H arba C₁-C₅ žemesnysis alkilas;R⁵ yra H arba CH₃; R⁶ yra OHCHN arba H₂N; oR⁷ yra H arba OH;

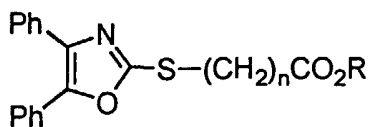
arba jų farmaciškai priimtinos druskos;

(X) 2-(4,5-diaril)-2-oksazolilo pakaitą turinčios fenoksialkaninės rūgštys ir esteriai, turintys struktūrą:

XA

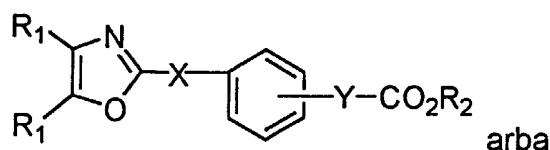


XB

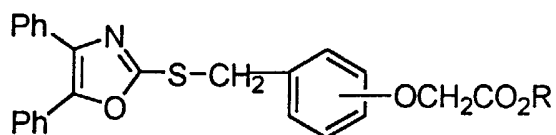


(kuriose n yra 7-9, o R yra vandenilis arba žemesnysis alkilas; arba kai R yra vandenilis, jų šarminių metalų druskos),

XC



XD



kurioje

R_1 yra fenilas arba tienilas;

R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba kartu su CO_2 yra tetrazol-1-ilas;

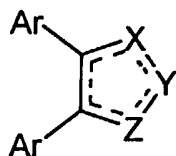
X yra divalentė jungianti grupė, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$ ir CH_2O ;

Y yra divalentė jungianti grupė, prijungta prie fenilo 3- arba 4-padėties, pasirinkta iš grupės, susidedančios iš OCH_2 , CH_2CH_2 ir $\text{CH}=\text{CH}$,

arba, kai R_2 yra vandenilis, jo šarminio metalo druska;

(XI) pakeisti 4,5-diarilheterociklai, turintys formulę:

XI



kurioje

kiekviena Ar grupė yra ta pati arba skirtinga ir yra galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

X yra azotas arba CR^1 ;

Y yra azotas, $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{A}$ arba $\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{A}$;

Z yra azotas, deguonis arba $\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{A}$, o punktyrinė linija reiškia, kad gali būti dvigubasis ryšys, susidarant pilnai nesočiam heterocikliniam žiedui;

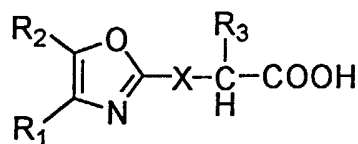
R^1 yra vandenilis, C_{1-4} alkilas, galintis turėti pakaitų fenilas arba galintis turėti pakaitų heteroarilas;

n yra nuo 4 iki 12; ir

A yra CO_2H arba grupė, kurią galima hidrolizuoti į CO_2H , 5-tetrazolilas, SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ arba $\text{P}(\text{O})(\text{R})(\text{OR})$, kur R yra vandenilis arba C_{1-4} alkilas, arba jų farmaciškai priimtinos druskos;

(XII) junginiai, turintys struktūrą:

XII



kurioje

X yra O arba S,

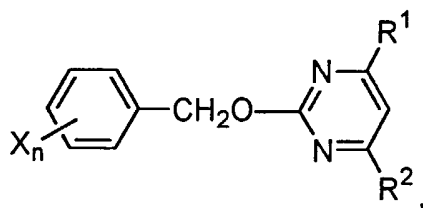
R_1 yra H, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F, Cl, Br arba alkoksigrupę,

R_2 yra H, alkilas, fenilas arba fenilas, kaip pakaitus turintis F, Cl, Br arba alkoksigrupę, ir

R_3 yra H arba alkilas;

(XIII) 2-benziloksimirimidino dariniai, turintys tokią struktūrą:

XIII



kurioje

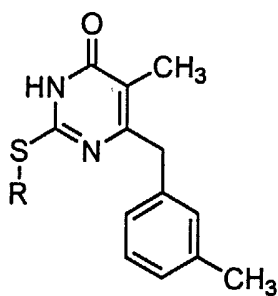
R^1 ir R^2 , nepriklausomai vienas nuo kito, yra H, halogenas, hidroksilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkilas, $\text{C}_3\text{-C}_5$ alkenilas, $\text{C}_3\text{-C}_5$ alkinilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksigrupė, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkoksigrupė, $\text{C}_3\text{-C}_5$ alkeniloksigrupė, $\text{C}_3\text{-C}_5$ alkiniloksigrupė, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkiltiogrųė arba fenilas, su išlyga, kad bent vienas iš R^1 ir R^2 turi būti hidroksilas;

n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 5; ir

kiekvienas iš X, kurie gali būti vienodi arba skirtingi, jei n yra didesnis už 1, yra halogenas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ halogenalkilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksigrupė, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkiltiogrųė, $\text{C}_7\text{-C}_9$ aralkiloksigrųė, fenilas, hidroksimetilas, hidroksikarbonilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksikarbonilas arba nitrogrupė.

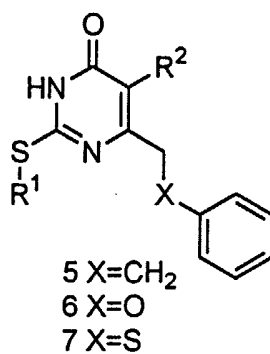
(XIV) dihidro(alkiltio)(naftilmetil)oksopirimidinai, kurie turi struktūras:

XIVA

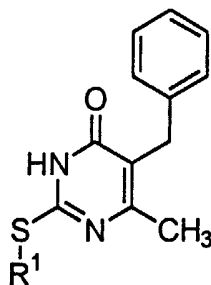


3a R = antr.-butilas
3b R = ciklopentilas
3c R = cikloheksilas

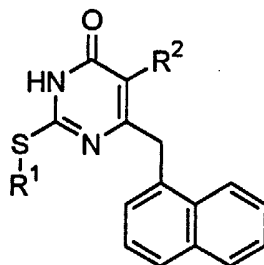
XIVB



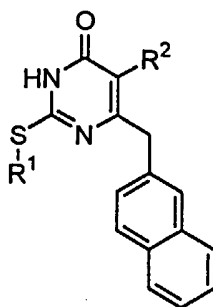
XIVC



XIVD



XIVE

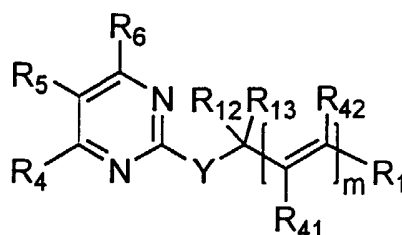


R^1 = antr.-butilas, ciklopentilas, cikloheksilas;

R^2 = H, CH_3 , įskaitant aukščiau parodytus tautomerus;

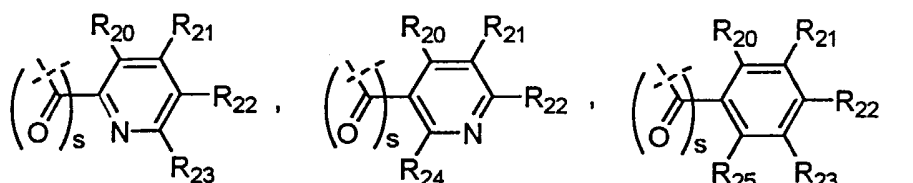
(XVI) α -pakeisti pirimidin-tioalkilo ir alkilo eteriai, turintys struktūrą:

XVI



kurioje m yra 0 arba 1;

R^1 yra pasirinktas iš $-CO_2R_{53}$, $-CONR_{54}R_{55}$,



kur s yra 0 arba 1, o R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} ir R_{25} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_1-C_6 alkenilo, C_1-C_6 alkoksigrupės, C_1-C_6 alkiltiogrųpės, C_3-C_8 cikloalkilo, $-CF_3$, $-NO_2$, -halogeno, $-OH$, $-CN$, fenilo, feniltiogrųpės, -stirilo, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(R_{32})$, $-C(OH)(R_{31})(R_{33})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, arba kur R_{20} ir R_{21} , arba R_{21} ir R_{22} , arba R_{22} ir R_{23} paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, turintį 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, ir nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrųpė, $-OH$, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cikloalkilas, $-CF_3$, halogenas, $CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, $-CN$, $-CH_2CF_3$ arba $-CH(CF_3)_2$, arba fenilas, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai,

tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso grupė ($=O$);

kur n yra 0-3, o R_{31} , R_{32} ir R_{33} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

C_1-C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

arba kur R_{31} ir R_{32} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš $-$ pirolidinilo, $-$ piperidinilo, -4 -morfolinilo, -4 -tiomorfolinilo, -4 -piperazinilo, -4 -(1- C_1-C_6 alkil)piperazinilo, arba narį, pasirinktą iš:

1-cikloheksenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoksazolilo, 2-benzimidazolilo, 2-oksazolilo, 4-oksazolilo, 2-tiazolilo, 3-izoksazolilo, 5-izoksazolilo, 5-metil-3-izoksazolilo, 5-fenil-3-izoksazolilo, 4-tiazolilo, 3-metil-2-pirazinilo, 5-metil-2-pirazinilo, 6-metil-2-pirazinilo, 5-chlor-2-tienilo, 3-furilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-2-ilo, 2H-1-benzopiran-3-ilo, 2,3-dihidrobenzopiran-5-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, chinoksalin-2-ilo, piperon-5-ilo, 4,7-dichlorbenzoksazol-2-ilo, 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 4-metilpirimidin-2-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-6-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, 4-metilpirimidin-6-ilo, 6-chlorpiperon-5-ilo, 5-chlorimidazol[1,2-a]piridin-2-ilo, 1-H-inden-3-ilo, 1-H-2-metil-inden-2-ilo, 3,4-dihidronaft-1-ilo, S-4-izopropenilcikloheksen-1-ilo arba 4-dihidronaft-2-ilo;

kur R_{53} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$, CN) arba penkianario, arba šešianario nesotaus žiedo, turinčio 0 arba 1 deguonį, azotą arba sierą, kur nesotus žiedas gali turėti pakaitų, tokių kaip $-H$, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$;

kur R_{54} ir R_{55} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, alilo arba fenilo (kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė arba $-CF_3$), arba paimti kartu su prijungtu azotu sudaro žiedą, pasirinktą iš $-$ pirolidinilo, $-$ piperidinilo, -4 -morfolinilo, -4 -tiomorfolinilo, -4 -piperazinilo, -4 -(1- C_1-C_6 alkil)piperazinilo;

R_{41} ir R_{42} , vienodi arba skirtingi, yra pasirinkti iš $-H$ ir C_1-C_4 alkilo;

R_{12} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo, C_3-C_6 cikloalkilo, $-CN$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{alkilas})(C_1-C_6\text{alkilas})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_6\text{alkilas})$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$ arba $-CF_3$;

R_{13} yra pasirinktas iš $-H$, C_1-C_6 alkilo arba $-CF_3$;

Y yra pasirinktas iš $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ arba $-O-$;

R_4 yra $-OH$;

R_5 yra pasirinktas iš $-H$, $-C_2H_4OH$, $-C_2H_4O-TBDMS$, halogeno, C_3-C_6 cikloalkilo, C_1-C_3 alkoksigrupės, $-CH_2CH_2Cl$ arba C_1-C_4 alkilo, su išlyga, kad R_5 nėra izobutilas;

arba, kai R_6 yra hidroksilas, R_4 ir R_5 paimti kartu sudaro penkianarį arba šešianarį sotų arba nesotų žiedą, kuris kartu su pirimidino žiedu sudaro grupę, susidedančią iš 7H-pirololo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-7H-pirololo[2,3-d]pirimidino, furo[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-furo[2,3-d]pirimidino, tieno[2,3-d]pirimidino, 5,6-dihidro-tieno[2,3-d]pirimidino, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidino, 1H-purino, pirimido[4,5-d]pirimidino, pteridino, pirido[2,3-d]pirimidino arba chinazolino, kur nesočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_nN(R_{31})(R_{32})$, C_3-C_8 cikloalkilas, $-CF_3$, halogenas, $-CO_2(R_{31})$, $-CON(R_{31})(R_{32})$, $-CO(R_{31})$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$, $-(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$, o sočiajame žiede gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-OH$, $-CH_2OH$ arba $-(CH_2)_nN(R_{31})(R_{32})$, arba viena okso grupė ($=O$); ir

R_6 yra pasirinktas iš $-H$, $-OH$, halogeno, $-CN$, $-CF_3$, $-CO_2(R_{61})$, $-C(O)R_{61}$ arba $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$, kur R_{61} ir R_{62} yra vienodi arba skirtingi ir yra pasirinkti iš

$-H$,

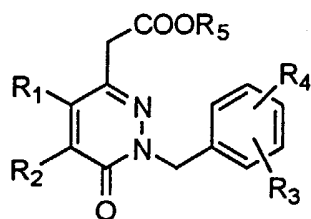
C_1-C_6 alkilo,

fenilo, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 pakaitai, tokie kaip halogenas, C_1-C_6 alkilas, C_1-C_6 alkoksigrupė, $-CF_3$, $-OH$ arba $-CN$,

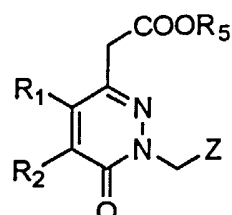
arba kur R_{61} ir R_{62} , paimti kartu su prijungtu azotu, sudaro žiedą, pasirinktą iš -pirolidinilo, -piperidinilo, -4-morfolinilo, -4-tiomorfolinilo, -4-piperazinilo arba -4-(C_1-C_6 alkil)piperazinilo;

jų farmaciškai priimtinos druskos, hidratai, N-oksidai ir solvatai;

(XVII) junginiai, turintys tokias struktūras:



XVIIA



XVIIB

kuriose R_1 ir R_2 yra H, alkilas, arilas arba arilalkilas, kur alkile gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S , NO_2 , arba R_1 ir R_2 kartu su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę, arba

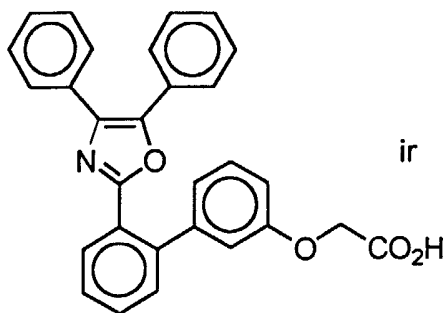
R_1 ir R_2 gali sudaryti C_3 - C_7 nearomatinį žiedą arba heterociklą, kuris gali būti piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, indolas arba pirazolas, arba deguonį turintis heterociklas, kuris gali būti piranas arba furanas, arba sierą turintis heterociklas, kuris gali būti tiopiranas arba tiofenas; šiuose heterocikluose, kaip pakaitai, gali būti halogenas arba alkilas,

R_3 ir R_4 yra H, alkilas, halogenas, CF_3 , CH_3O , CH_3S arba NO_2 , arba R_3 ir R_4 su anglies atomais, prie kurių jie yra prijungti, gali sudaryti metilendioksigrupę,

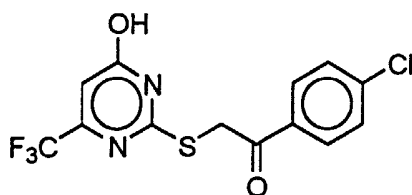
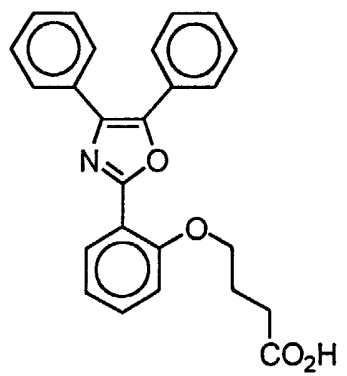
R_5 yra H, o

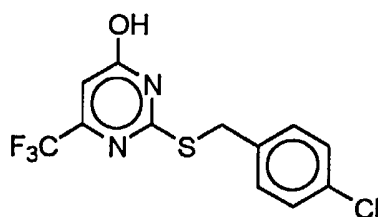
Z yra heterociklas, kuris gali būti piridinas, tiazolas, benzotiazolas, benzimidazolas arba chinolinas, ir Z grupėje gali būti pakaitų, tokių kaip halogenas arba alkilas.

15. Inhibitorius pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitorius turi struktūrą:

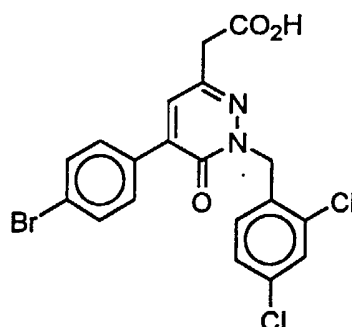


ir





arba



16. Farmacinis derinys, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį sudaro aP2 inhibitorius ir kito tipo priešaterosklerozinis agentas.

17. Derinys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kitas priešaterosklerozinis agentas yra MTP inhibitorius, HMG CoA reduktazės inhibitorius, skvaleno sintetazės inhibitorius, fibrino rūgšties darinys, kitas cholesterolio kiekį mažinantis agentas, lipoksigenazės inhibitorius, ACAT inhibitorius arba PPAR α/γ dvigubasis agonistas.

18. Derinys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad priešaterosklerozinis agentas yra pravastatinas, lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas, cerivastatinas arba fluvastatinas.

19. Derinys pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aP2 inhibitoriaus ir priešaterosklerozinio agento masių santykis yra nuo 0,01 iki 100:1.

20. Farmacinis derinys pagal 16 punktą skirtas panaudoti aterosklerozės gydymui.

