



**DATOS DEL SOLICITANTE**

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

**PFIZER PRODUCTS INC.**

No. de Identificación

Representante Legal ( Persona Jurídica)

País de Domicilio

**ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.**

Departamento o Estado

**ESTADO DE CONNECTICUT**

Dirección

**EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340**

Ciudad

Teléfono

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre

**CARLOS R. OLARTE**

Dirección

**CALLE 35 No. 7-25 Piso 4**

Ciudad

**SANTAFE DE BOGOTÁ**

Teléfono

**285-14-00/570-0010**

**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor (es)

**MARY ANNE HICKMAN, KRISTIN MARIE LUNDY, BRADLEY  
PAUL MORGAN.**

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN**

(34) Título de la Invención **USO DE INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE APOLIPOPROTEÍNAS B Y/O DE  
PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE TRÍGLICERIDOS MICROSOMALES.**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

**US**

(32) Fecha

**Noviembre 10, 1999**

(31) No. Solicitud

**60/164,513**

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**A 61 K 31/445 // 31/16.**

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO  
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

NIT : 800176089

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 00003607 00000000 Folios: 177  
Fecha (AMD): 2000-11-02 18:08:41  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 64,301  
FECHA : OCTUBRE 12 DE 2000

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | No. PAGO | Vr. PAGO      |
|------------------|--------------|---------------|----------|-------------|----------|---------------|
| JORGE LUIS GOMEZ | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 3118683  | 43,175,000.00 |

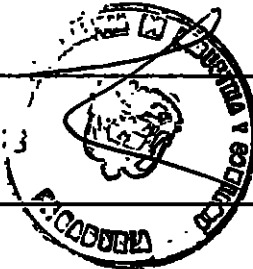
\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 608,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 608,000.00  |

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

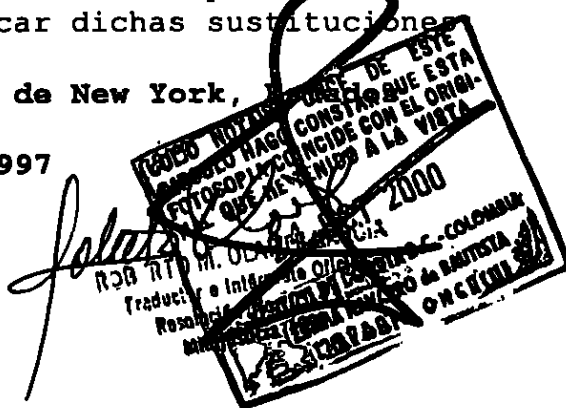
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21  
Fax: 281 31 25  
e-mail: info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

## PODER

**A los 8 días del mes de Octubre de 1997**



5 8

PFIZER PRODUCTS INC.  
(Firma ilegible)  
ALLEN J. SPIEGEL  
Vicepresidente

Estado de nueva York)  
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de  
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

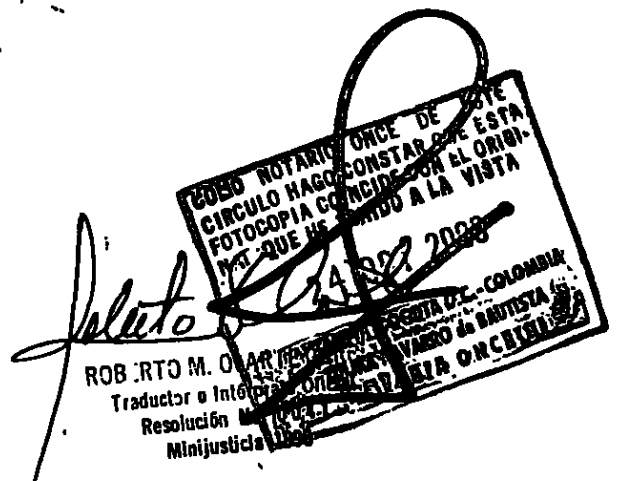
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



6 D

**Raisbeck, Lara, Rodríguez**  
**Miembros de la Firma**  
**BAKER & MCKENZIE**  
**Abogados**  
**Apartado Aéreo 3746**  
**Teléfono : 285-1400**  
**Santa fe de Bogotá, D.C.**  
**Colombia**

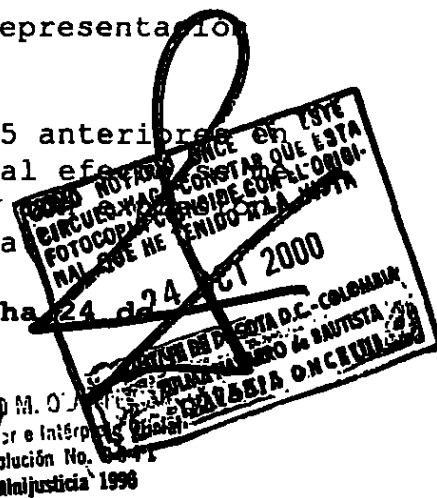
**CERTIFICADO NOTARIAL**

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto exhibieron y que menciono específicamente de sus fechas y de su origen o procedencia

**Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.**



7 X

Firmado John. (ilegible)  
JOHN ALPHONSO  
El Notario Público  
Notario Público, Estado de Nueva York  
No. 30-4859888  
Calificado en el Condado de Nassau  
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York  
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No.21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

**JOHN ALPHONSO**

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

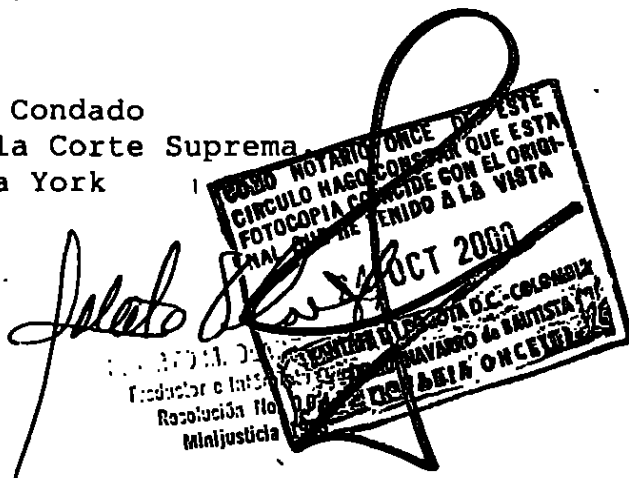
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema

Condado de Nueva York



Legalización No. 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.

Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 18 AM 9:53

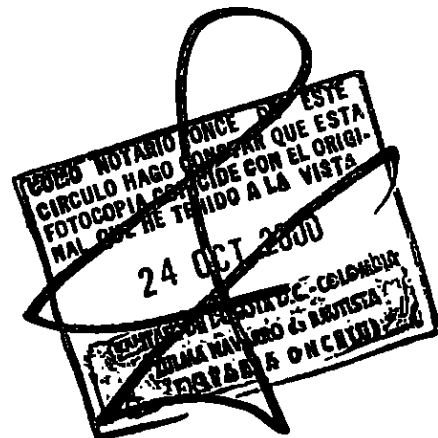
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

*Roberto M. Olarte Garcia*  
ROBERTO M. OLARTE GARCIA  
Traductor e Intérprete Oficial  
Resolución No. 0041  
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

17381322

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS





**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA**

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017  
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

**EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA**

**VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS**

**CERTIFICA:**

Que el (la) Sr.(a) **NORMAN GOODMAN**, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que **JOHN ALPHONSO** es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por **ALLEN SPIEGEL** en su calidad de **VICEPRESIDENTE** de la firma **PFIZER PRODUCT INC.**, compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

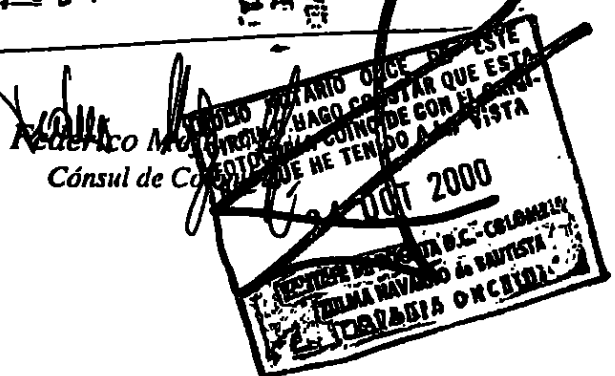
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados, constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

**NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.**

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 147781



RECEIVED  
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA  
NUEVA YORK  
JUL 31 1998

1027

York, } ss.:  
New York, }

NEW YORK

21320

Form 1

NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, a Court of Record, having by law a seal,  
HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

*John Alphonso*

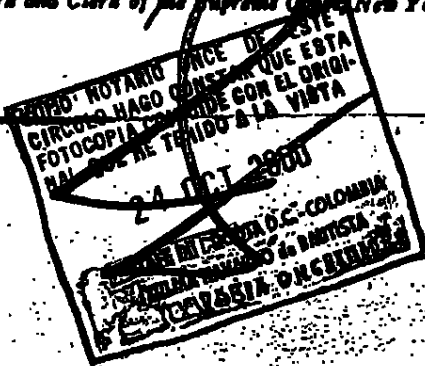
subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his nature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he rized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC red the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and such signature is genuine.

WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

*Norman Goodman*

County Clerk and Clerk of the Supreme Court New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

**BAKER & MCKENZIE**

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 288-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or  
JAMES W.F. RAISBECK and/or  
LUZ HELENA VILLAMIL and/or  
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

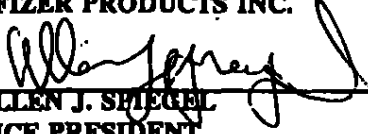
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

  
ALLEN J. SPIEGEL  
VICE PRESIDENT

**PODER**

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en  
Eastern Point Road, Groton  
Connecticut 06340,  
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a  
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o  
JAMES W. F. RAISBECK y/o  
LUZ HELENA VILLAMIL y/o  
CARLOS R. OLARTE

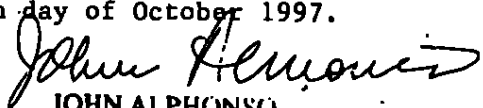
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrás, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles al mismo facultad para sustituir el presente y el caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en la ciudad de Nueva York, Estado de

los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York  
County of New York

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this  
8th day of October 1997.

  
JOHN ALPHONSO  
Notary Public, State of New York  
No. 30-4859888  
Qualified in Nassau County  
Certificate filed in New York County  
Commission Expires May 19, 1998

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1498

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

**CERTIFIES**

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,  
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has  
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document  
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person  
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for  
which the power of attorney is within the scope of its corporate  
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her  
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic  
documents for such purpose exhibited to me and which I mention  
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated  
24 February 1997.



JOHN ALPHONSO  
Notary Public, State of New York  
New York 504859888  
Qualified in Nassau County  
Certificate filed in New York County  
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

**DA FE**

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en  
New York, Estado de New York,  
Estados Unidos de América.  
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal  
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su  
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

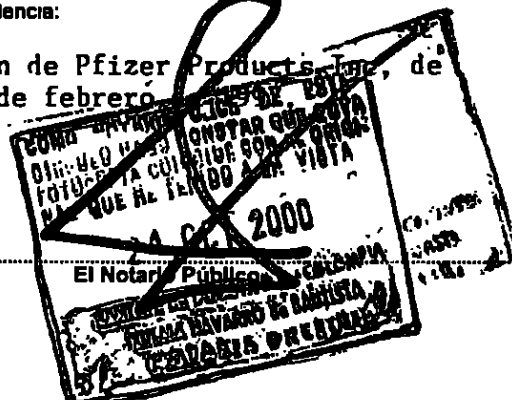
PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en  
Eastern Point Road, Groton,  
Connecticut 06340, Estados Unidos de America  
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el  
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los  
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta  
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los  
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y  
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su  
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de  
fecha 24 de febrero



B 81

Esta es una traducción parcial al idioma español de un documento escrito originalmente en el idioma inglés.

5

-----  
**LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

**DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS**

10 **Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

Junio 20, 2000

15 ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA  
FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y  
20 MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA  
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE  
REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA  
DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos)  
111.

NO. DE SOLICITUD: 60/164,513

FECHA DE PRESENTACION: 10 de Noviembre de 1999

25 SELLO DE LA  
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES  
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del  
**COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS**

[firma ilegible]

30 T. LAWRENCE  
Oficial de Certificación

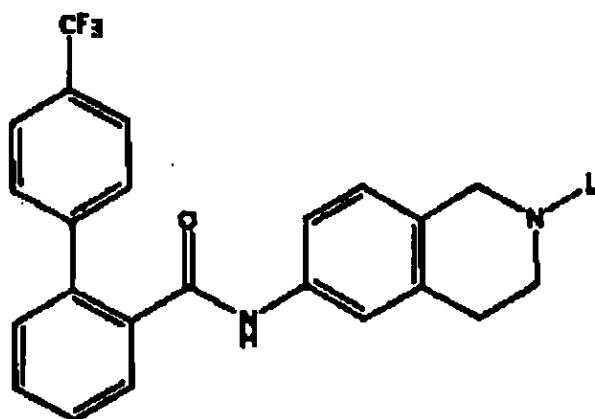
14 X

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir el consumo alimenticio en un animal, el cual comprende administrar a un animal en necesidad de tal reducción, una cantidad reductora del consumo alimenticio de un inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales.

2. Un método según la reivindicación 1 en donde dicho inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(i) un compuesto de la fórmula (I)



(I)

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, en donde L representa:

X-Y-Z, en donde:

X es una fracción seleccionada del grupo que consta de CH<sub>2</sub>, CO, CS, ó SO<sub>2</sub>;

5 Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilenos alifáticos que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede ser monosustituido por hidroxilo, alcóxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), ó arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), NH, y O, 10 siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta de:

(1) hidrógeno, halógeno, ciano,

(2) hidroxilo, alcóxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), 15 acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tiofenilcarbonil, alcóxicarbonil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

(3) alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), siempre y cuando Y no sea O ni NH,

(4) vinilo no sustituido, arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), 20 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y derivados benz fusionados del mismo, policicloalquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalqueno (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), policicloalqueno (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>),

(5) ariloxilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariltio (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alcóxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), 25 cicloalquiloxilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenoiloxilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>),

(6) heterocíclico seleccionado del grupo que consta de radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados, en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a 14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde los anillos individuales de dichos radicales pueden ser independientemente saturados, parcialmente no saturados, o aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es seleccionado de los grupos (4) y (6),

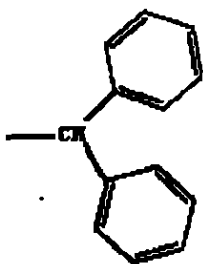
en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o

G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:

- 17 ~~17~~
- (a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados
- 5 independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde los anillos individuales de dicho anillo heterocíclico pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener
- 10 opcionalmente desde 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcóxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),
- 15 perfluoroalcóxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcóxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)
- 20 y perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



18 *[Handwritten signature]*

(d) alquilo ( $C_2-C_{12}$ ) o perfluoroalquilo ( $C_2-C_{12}$ ) en donde cada uno de dicho alquilo ( $C_2-C_{12}$ ) y perfluoroalquilo ( $C_2-C_{12}$ ) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 substituyentes

5 seleccionados independientemente de:

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,  $-NR^1R^2$ ,  $-OCOR^3$ , alcoxilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), tioalcoxilo ( $C_1-C_4$ ) o perfluorotioalcoxilo ( $C_1-C_4$ ),

donde  $R^1$  y  $R^2$  en la definición de  $-NR^1R^2$  son cada uno  
10 seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo, fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ), alquilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), ácido ( $C_1-C_6$ ), perfluoroácido ( $C_1-C_6$ ), aminocarbonilo,  
15 alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), di-alquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), di-perfluoroalquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), alquilosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), y perfluoroalquilsulfonilo ( $C_1-C_4$ ),  
20

o donde  $R^1$  y  $R^2$ , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14  
25 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de

19

oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4 substitutos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

donde R<sup>3</sup> en la definición de -OCOR<sup>3</sup> es seleccionado de -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(2) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en donde cada uno de dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y

(3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

(e) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ó cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en donde cada uno de dichos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminofulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-  
 C<sub>10</sub>), di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
 di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

5 perfluoroacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
 perfluoroacilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); y

(f)  $-(CH_2)_nCOR^4$ , donde R<sup>4</sup> en la definición de -  
 $(CH_2)_nCOR^4$  es seleccionado de hidroxilo, fenilo, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y  
 cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), donde n es un entero desde 1 a 4;

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-  
 [4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
 piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

15 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como  
 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-  
 isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
 del mismo; y

20 (iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-  
 [4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-  
 il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida,  
 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 3. Un método según la reivindicación 2 en donde  
 dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de

transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto  
seleccionado entre:

(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del  
ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos

5 del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de  
dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-  
6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-

carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales

10 farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos  
hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-  
1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
del mismo; y

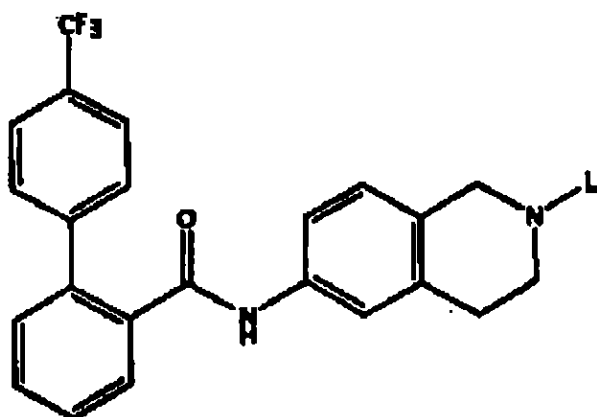
9-[4-(4-[2-(4-  
trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
20 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales  
farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un método para reducir el consumo alimenticio en  
un animal, el cual comprende administrar a un animal en  
25 necesidad de tal reducción, una cantidad reductora del  
consumo alimenticio de un inhibidor de la secreción de la

apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, y una cantidad de un agente anti-obesidad.

- 5      5. Un método según la reivindicación 4 en donde dicho inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(i) un compuesto de la fórmula (I)



(I)

10

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, en donde  $\text{L}$  representa:

15     $\text{X-Y-Z}$ , en donde:

$\text{X}$  es una fracción seleccionada del grupo que consta de  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CS}$ , ó  $\text{SO}_2$ ;

Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilenos alifáticos que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede ser monosustituido por hidroxilo, alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ )

5 acilo ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ), ó arilo ( $C_6-C_{10}$ ), NH, y O, siempre y cuando si X es  $CH_2$ , Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta de:

(1) hidrógeno, halógeno, ciano,

10 (2) hidroxilo, alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ), tiofenilcarbonil, alcóxicarbonil ( $C_1-C_{10}$ ),

(3) alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), dialquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), siempre y cuando Y no sea O ni NH,

15 (4) vinilo no sustituido, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y derivados benz fusionados del mismo, policicloalquilo ( $C_7-C_{10}$ ), cicloalqueno ( $C_4-C_8$ ), policicloalqueno ( $C_7-C_{10}$ ),

(5) ariloxilo ( $C_6-C_{10}$ ), ariltio ( $C_6-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), cicloalquilo xilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalqueno xilo ( $C_4-C_8$ ),

(6) heterocíclico seleccionado del grupo que consta de radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados, en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a 14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente

seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde los anillos individuales de dichos radicales pueden ser independientemente saturados, parcialmente no saturados, o aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es

5 seleccionado de los grupos (4) y (6),

en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,

10 fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>10</sub>) alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o

G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:

20

(a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados  
25 independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde los anillos individuales de dicho anillo

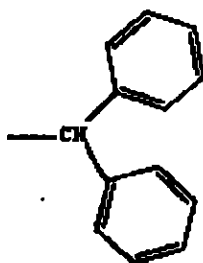
heterocíclico pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener

opcionalmente desde 1 a 4 sustituyentes seleccionados

- 5 independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),
- 10 alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 (b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



- (d) alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) en donde cada uno de dicho alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y perfluoroalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de:
- 20

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,  $-NR^1R^2$ ,  
-OCOR<sup>3</sup>, alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
tioalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o perfluorotioalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la definición de  $-NR^1R^2$  son cada uno  
5 seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo,  
fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo,  
10 alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
perfluoroalquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
perfluoroalquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilosulfonilo(C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>4</sub>), y perfluoroalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados juntos con el átomo de  
nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado,  
parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde  
dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14  
20 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4  
heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de  
oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo  
heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4  
substitutos seleccionados independientemente de halógeno,  
25 hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,  
fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo,

28

alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilamino ( $C_1-$   
 $C_{10}$ ), alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), di-

- 5 alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ), y aciloxilo ( $C_1-$   
 $C_{10}$ ),

donde  $R^3$  en la definición de  $-OCOR^3$  es seleccionado de  
 $-NR^1R^2$ , fenilo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),

- 10 alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) y perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_6$ ),

(2) cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) o cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) en  
donde cada uno de dicho cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y  
cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
sustituyentes seleccionados independientemente de

- 15 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-$   
 $C_4$ ), alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ),  
alcoxycarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), alquilamino ( $C_1-$   
20  $C_{10}$ ), di-alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ), y

- (3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente  
25 saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14  
átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico

§  
29

incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados  
independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en  
donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente  
de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de  
5 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

15 (e) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ó cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en  
donde cada uno de dichos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y  
cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
sustituyentes seleccionados independientemente de  
halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
20 aminofulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
25 di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); y

(f)  $-(CH_2)_nCOR^4$ , donde R<sup>4</sup> en la definición de -

$(CH_2)_nCOR^4$  es seleccionado de hidroxilo, fenilo, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,

5 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y

cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), donde n es un entero desde 1 a 4;

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-

[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-

10 piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como

2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-

isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables

15 del mismo; y

(iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-

[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-

il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

6. Un método según la reivindicación 5 en donde

.. dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de

transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto

seleccionado entre:

25 (2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolín-6-il)-amida del

ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos

del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-

5 carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

10 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
15 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un método según la reivindicación 4, en donde  
20 dicho agente anti-obesidad es seleccionado entre el grupo que consiste de un agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un  
25 agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona

32

estimulante de melanocitos, un agonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, leptina, un análogo de la leptina, un agonista del receptor de la leptina, un antagonista de la galanina, un inhibidor de la lipasa, un agonista de la bombesina, un antagonista del Neuropeptido-Y, un agente tiromimético, la dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un agonista o antagonista del receptor glucocorticoide, un antagonista del receptor de la orexina, un antagonista de la proteína ligadora de urocortina, un agonista del receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor neurotrófico ciliar, y un antagonista de la proteína humana relacionada con aguti.

8. Un método según la reivindicación 7, en donde dicho agente anti-obesidad es un compuesto seleccionado entre la sibutramina, orlistat, fenfluramina, dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina, leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-

[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-  
hidroxiethylamino)etoxi]fenoxi)acético.

9. Un método según la reivindicación 4 en donde  
5 dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de  
transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto  
seleccionado entre:

(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del  
ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos  
10 del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de  
dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-  
6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-  
carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales  
15 farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos  
hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

20 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-  
1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-  
trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
25 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales  
farmacéuticamente aceptables del mismo; y dicho agente

34

anti-obesidad es seleccionado entre el grupo que consiste de un agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente

5 serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un agonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de

10 melanina, leptina, un análogo de la leptina, un agonista del receptor de la leptina, un antagonista de la galanina, un inhibidor de la lipasa, un agonista de la bombesina, un antagonista del Neuropeptido-Y, un agente tiromimético, la dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un

15 agonista o antagonista del receptor glucocorticoide, un antagonista del receptor de la orexina, un antagonista de la proteína ligadora de urocortina, un agonista del receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor neurotrófico ciliar, y un antagonista de la proteína humana relacionada

20 con aguti.

10. Un método según la reivindicación 9, en donde dicho agente anti-obesidad es un compuesto seleccionado entre la sibutramina, orlistat, fenfluramina,

25 dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina, leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-

35-82

(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-

5 aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

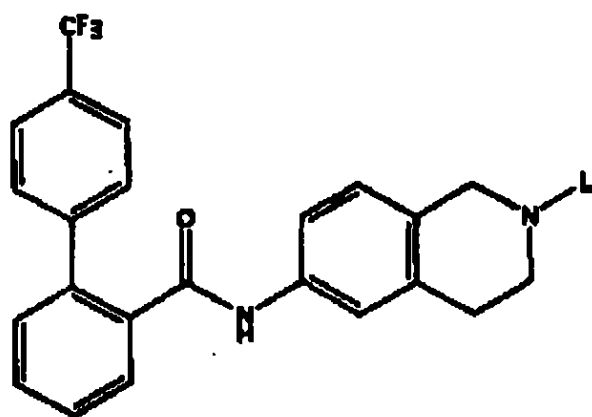
hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

10            11. Una composición farmacéutica que comprende cantidades de un inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, y un agente anti-obesidad.

15            12. Una composición según la reivindicación 11 que además comprende un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

             13. Una composición según la reivindicación 11 en  
20 donde dicho inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(i) una compuesto de la formula (I)

36  
37

(I)

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, en donde L representa:

5

X-Y-Z, en donde:

X es una fracción seleccionada del grupo que consta de  $\text{CH}_2$ , CO, CS, ó  $\text{SO}_2$ ;

10 Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilenos alifáticos que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede ser monosustituido por hidroxilo, alcóxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) acilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), acilóxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), ó arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), NH, y O,  
15 siempre y cuando si X es  $\text{CH}_2$ , Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta de:

(1) hidrógeno, halógeno, ciano,

37 X

(2) hidroxilo, alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tiofenilcarbonil, alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

(3) alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), siempre y cuando Y no sea O

5 ni NH,

(4) vinilo no substituido, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),  
cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y derivados benz fusionados del mismo,  
policicloalquilo(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquenilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>),  
policicloalquenilo(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>),

10 (5) ariloxilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariltio(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-  
C<sub>10</sub>)alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
cicloalquiloxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueniloxilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>),

(6) heterocíclico seleccionado del grupo que consta de  
radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados,  
15 en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a  
14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un  
total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente  
seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde  
los anillos individuales de dichos radicales pueden ser  
20 independientemente saturados, parcialmente no saturados, o  
aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es  
seleccionado de los grupos (4) y (6),

en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos  
anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4  
25 substituyentes independientemente seleccionados de halo,  
hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,

38

- fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o
- 10 G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:
- (a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un
- 15 total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde los anillos individuales de dicho anillo heterocíclico pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de
- 20 dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener opcionalmente desde 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),
- 25 perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

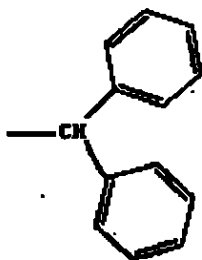
39

alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

5 y perfluoroacilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



(d) alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) en donde  
 10 cada uno de dicho alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente de:

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
 -OCOR<sup>3</sup>, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 15 tioalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o perfluorotioalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la definición de -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo, fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 20 C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-

40 28

C<sub>10</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
perfluoroalquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
perfluoroalquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilosulfonilo(C<sub>1</sub>-  
5 C<sub>4</sub>), y perfluoroalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados juntos con el átomo de  
nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado,  
parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde  
dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14

10 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4  
heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de  
oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo  
heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4  
substitutos seleccionados independientemente de halógeno,  
15 hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,  
fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo,  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-  
20 C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-  
alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y aciloxilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>),

donde R<sup>3</sup> en la definición de -OCOR<sup>3</sup> es seleccionado de  
25 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

41 ~~AD~~

(2) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en donde cada uno de dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de

5 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y

(3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente  
15 saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente  
20 de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
25 alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

42

di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ );

- 5 (e) cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ó cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) en  
donde cada uno de dichos cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y  
cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
substituyentes seleccionados independientemente de  
halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
10 aminofulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  
alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ),  
alcoxicarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
15 di-alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ); y

- (f)  $-(CH_2)_nCOR^4$ , donde  $R^4$  en la definición de -  
 $(CH_2)_nCOR^4$  es seleccionado de hidroxilo, fenilo,  $NR^1R^2$ ,  
20 alquilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxilo ( $C_1-C_4$ ),  
perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), y  
cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ), donde n es un entero desde 1 a 4;

- (ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-  
[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
25 piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

43

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

5 (iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

y dicho agente anti-obesidad es seleccionado entre el

10 grupo que consiste de un agonista del receptor  $\beta_3$ -

adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A, un

inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente

simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de

la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la

15 hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor

de la hormona estimulante de melanocitos, un agonista del

receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona

concentradora de melanina, leptina, un análogo de la

leptina, un agonista del receptor de la leptina, un

20 antagonista de la galanina, un inhibidor de la lipasa, un

agonista de la bombesina, un antagonista del Neuropeptido-

Y, un agente tiromimético, la dehidroepiandrosterona o un

análogo de la misma, un agonista o antagonista del receptor

glucocorticoide, un antagonista del receptor de la orexina,

25 un antagonista de la proteína ligadora de urocortina, un

agonista del receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor

neurotrófico ciliar, y un antagonista de la proteína humana relacionada con aguti.

14. Una composición según la reivindicación 13, en  
5 donde dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del  
ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos  
10 del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales  
15 farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

20 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
25 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

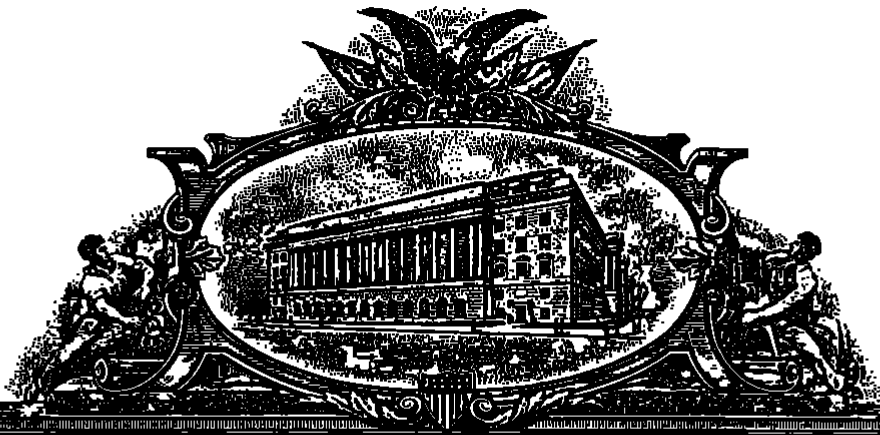
95 FD

dicho agente anti-obesidad es un compuesto  
seleccionado entre la sibutramina, orlistat, fenfluramina,  
dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina,  
leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-  
5 (2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-  
hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-  
aminopiridin-3-il]-2(R)-  
hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-  
aminopiridin-3-il]-2(R)-  
10 hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-  
[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-  
hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

15. Un método para reducir el consumo alimenticio en  
15 un animal, el cual comprende administrar a un animal en  
necesidad de tal reducción, una cantidad efectiva reductora  
del consumo alimenticio de una composición de la  
reivindicación 11.

20 16. Un kit el cual comprende una cantidad de un  
inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína  
de transferencia de triglicéricos microsomales y un  
portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable  
en una primera forma de dosificación unitaria; una cantidad  
25 de un agente anti-obesidad y un portador, vehículo o

diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.



8D  
47

# THE UNITED STATES OF AMERICA

**TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:**

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE**

**United States Patent and Trademark Office**

**June 20, 2000**

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.**

**APPLICATION NUMBER: 60/164,513**

**FILING DATE: November 10, 1999**



**By Authority of the  
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

*T. Lawrence*

**T. LAWRENCE  
Certifying Officer**

A/PROV **GD**  
48

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (c).

11/10/99  
3655 U.S. PTO

|                                                                                                                                            |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------|--|--------------------------------------|--|------------------------------------------------------|--|
| Docket No.                                                                                                                                 |  | PC10442          |  | Type a plus sign (+) inside this box |  | +                                                    |  |
| INVENTOR(s)/APPLICANT(s)                                                                                                                   |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| LAST NAME                                                                                                                                  |  | FIRST NAME       |  | MIDDLE INITIAL                       |  | RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY) |  |
| Hickman                                                                                                                                    |  | Mary             |  | A.                                   |  | 256 N. Bride Brook Road, East Lyme, CT 06333         |  |
| Lundy                                                                                                                                      |  | Kristin          |  | M.                                   |  | 600 Meridian Street Ext., Apt. 631, Groton, CT 06340 |  |
| Morgan                                                                                                                                     |  | Bradley          |  | P.                                   |  | 84 Keeny Road, Lyme, Connecticut 06371               |  |
| TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)                                                                                                |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| USE OF APO B-SECRETION/MTP INHIBITORS                                                                                                      |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| CORRESPONDENCE ADDRESS                                                                                                                     |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| Gregg C. Benson<br>Pfizer Inc.<br>Eastern Point Road<br>Groton                                                                             |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| STATE                                                                                                                                      |  | Connecticut      |  | ZIP CODE                             |  | 06340                                                |  |
| COUNTRY                                                                                                                                    |  | USA              |  |                                      |  |                                                      |  |
| ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)                                                                                          |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Specification                                                                                          |  | Number of Pages  |  | 44                                   |  | <input type="checkbox"/> Small Entity Statement      |  |
| <input type="checkbox"/> Drawing(s)                                                                                                        |  | Number of Sheets |  | —                                    |  | <input type="checkbox"/> Other (specify) _____       |  |
| METHOD OF PAYMENT (check one)                                                                                                              |  |                  |  |                                      |  |                                                      |  |
| <input type="checkbox"/> A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees                                           |  |                  |  |                                      |  | PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)                    |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees and credit Deposit Account Number: 16-1445 |  |                  |  |                                      |  | \$150.00                                             |  |

3655 U.S. PTO  
11/10/99

50164513.111099

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.  
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: \_\_\_\_\_

Respectfully submitted,

SIGNATURE Carl J. Goddard

DATE 11/10/99

TYPED or PRINTED NAME Carl J. Goddard

REGISTRATION NO. 39,203  
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248206295US

provcvr.dot

OS  
49

USE OF Apo B SECRETION/MTP INHIBITORS

5

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 In the treatment of obesity in animals, including humans and companion  
animals, one of the primary therapeutic goals is the suppression of caloric intake  
through appetite control. In order to effect practical appetite control, many therapeutic  
regimens have evolved including the use of methodologies targeting certain central  
and peripheral biopsychological systems including the use of agents that blunt either  
positive afferent information or intensify inhibitory afferent information. As such, these  
15 agents may stimulate chemoreceptor activity in the gut or modulate gastrointestinal  
functioning via the network of neurotransmitters located in the enteric plexus. Other  
agents may serve to mimic or perform surrogate functions for appetite-regulating  
factors in the blood, alter oxidative hepatic metabolism, adjust metabolic satiety  
signals or modify amino acid profiles. In addition, certain agents may affect steroid  
20 levels reflecting energy metabolism which, in turn, influences neuronal function, for  
example the corticosteroidal upregulation of adrenoreceptors in the paraventricular  
nucleus.

Generally, agents affecting digestion or lipid absorption can be expected to  
alter the timing and pattern of nutritional information reaching the brain. Within the  
25 brain, agents are believed to alter appetite via a number of neurotransmitter and  
neuromodulator systems at a variety of specific sites, however, the influence of central  
neurochemical activity on the expression of appetite is complex and involves  
numerous interactions between disparate loci and receptors resulting in shifts in the  
magnitude, direction and quality of feeding behavior.

30 While many cogent theories have been advanced based on data and direct  
observation, the physiology of the control of food intake is not well understood and  
interest in the development of safe and efficacious appetite controlling agents remains  
high. See, for example, Kissilev et al., Ann. Rev. Nutr., 2:371-418 (1981) and Russek,  
et al., Appetite, 2:137-143 (1981).

EXPRESS MAIL NO. EJ248206295US

60164513-111099

ST  
50

5 The instant invention provides methods and pharmaceutical compositions useful in reducing food intake in an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal, using an apolipoprotein B (apo B) secretion/microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor, preferably in combination with an anti-obesity agent.

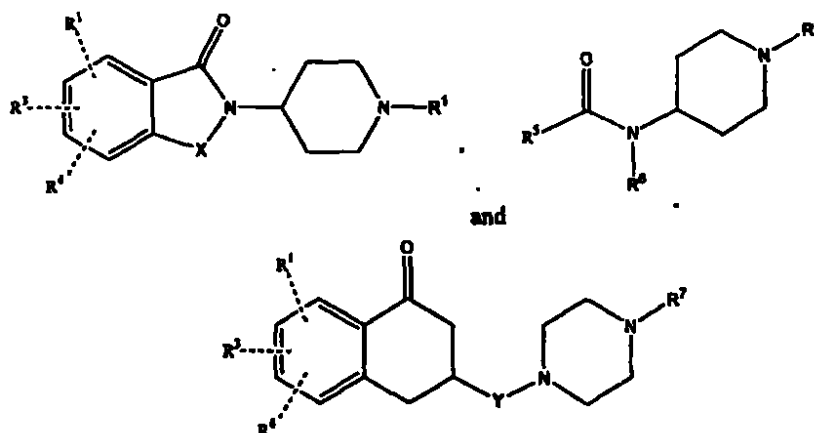
10 Microsomal triglyceride transfer protein catalyzes the transport of triglyceride, cholesteryl ester and phospholipids and has been strongly implicated as a mediator in the assembly of apo B-containing lipoproteins, biomolecules which contribute to the formation of atherosclerotic lesions. Specifically, the subcellular (lumen of the endoplasmic reticulum) and tissue distribution (liver and intestine) of MTP have led to speculation that it plays a role in the assembly of plasma lipoproteins, as these are known sites of plasma lipoprotein assembly. The ability of MTP to catalyze the transport of triglyceride between membranes is consistent with this speculation and suggests that MTP may catalyze the transport of triglyceride from its site of synthesis  
15 in the endoplasmic reticulum membrane to nascent lipoprotein particles within the lumen of the endoplasmic reticulum.

20 Compounds that inhibit apo B secretion and/or inhibit MTP are accordingly useful in the treatment of diseases and conditions in which, by inhibiting apo B secretion and/or MTP, serum cholesterol and triglyceride levels may be reduced. Such conditions may include, for example, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, pancreatitis, atherosclerosis, diabetes and the like. For detailed discussions see, for example, Wetterau et al., Science, 258, 999-1001 (1992) and Wetterau et al., Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617 (1986).

25 Specific examples of compounds having utility as apo B secretion/MTP inhibitors are disclosed in European Patent Application Publication Nos. EP 0 584 446 and EP 0 643 057, the latter of which discloses certain compounds of the generic formulae

60164513.111099

25  
51



which have utility as inhibitors of MTP.

Furthermore, commonly assigned PCT International Application Publication  
 5 Nos. WO 98/40640 and WO 98/23593, each of which designate, *inter alia*, the United  
 States, disclose certain tetrahydroisoquinolines having utility as apo B secretion/MTP  
 inhibitors. Additional apo B secretion/MTP inhibitors useful in the practice of the  
 instant invention are known, or will be apparent in light of this disclosure, to one of  
 ordinary skill in the art.

10

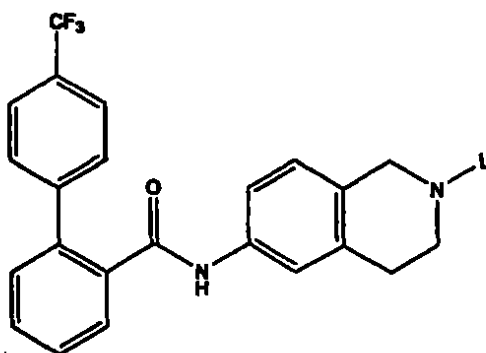
# SUMMARY OF THE INVENTION

The instant invention provides methods and pharmaceutical compositions  
 useful in reducing food intake in an animal, which methods comprise administering to  
 15 an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal in  
 need of such treatment, a food intake reducing amount of an apo B secretion/MTP  
 inhibitor, preferably in combination with an amount of an anti-obesity agent.

The invention preferably relates to methods of reducing food intake in an  
 animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal,  
 20 which methods comprise administering to an animal in need of such reduction an apo  
 B secretion/MTP inhibitor selected from the group consisting of:

(i) a compound of formula (I), the stereoisomers and hydrates thereof, and the  
 pharmaceutically acceptable salts of said compounds, stereoisomers and hydrates,  
 25 wherein L is as defined hereinbelow;

50154513.11093



(I)

(ii) the compound BMS-197636, also known as 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidiny]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

(iii) the compound BMS-200150, also known as 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

(iv) the compound BMS-201038, also known as 9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further relates to pharmaceutical compositions and to methods of using such compositions in reducing food intake in an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal, wherein said compositions preferably comprise an apo B secretion/MTP inhibitor, a hydrate, or stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, hydrate, or stereoisomer disclosed hereinabove in combination with an anti-obesity agent.

The invention still further relates to a kit comprising an amount of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form; an amount of an anti-obesity agent and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and a container.

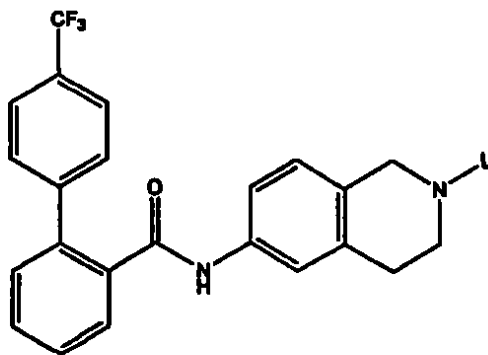
#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The instant invention provides methods and pharmaceutical compositions useful in reducing food intake in an animal which methods comprise administering to

DS  
53

an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal, in need of such reduction a food intake reducing amount of an apo B secretion/MTP inhibitor, preferably a compound selected from the group consisting of:

- 5 (i) a compound of formula (I)



(I)

the stereoisomers and hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, stereoisomers and hydrates, wherein L represents:

10

(A) X-Y-Z, wherein:

X is a moiety selected from the group consisting of  $\text{CH}_2$ , CO, CS, or  $\text{SO}_2$ ;

Y is a moiety selected from the group consisting of a direct link, aliphatic hydrocarbylene radicals having up to 20 carbon atoms, which radical may be mono-substituted by hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ acyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ acyloxy, or  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl, NH, and O, provided that if X is  $\text{CH}_2$ , Y is a direct link; and

15

Z is a moiety selected from the group consisting of:

(1) hydrogen, halogen, cyano,

20

(2) hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylthio,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ acyl, thiophenylcarbonyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxycarbonyl,

(3)  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylamino, di $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylamino,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylamino, provided that Y is not O or NH,

25

(4) unsubstituted vinyl,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl,  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ cycloalkyl and fused benz derivatives thereof,  $(\text{C}_7\text{-C}_{10})$ polycycloalkyl,  $(\text{C}_4\text{-C}_8)$ cycloalkenyl,  $(\text{C}_7\text{-C}_{10})$ polycycloalkenyl,

SS  
54

(5) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)arylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyloxy, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyloxy,

(6) heterocyclyl selected from the group consisting of monocyclic radicals and fused polycyclic radicals, wherein said radicals contain a total of from 5 to 14 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, and wherein the individual rings of said radicals may be independently saturated, partially unsaturated, or aromatic, provided that if X is CH<sub>2</sub>, Z is H or is selected from groups (4) and (6),

wherein, when Z contains one or more rings, said rings may each independently bear 0 to 4 substituents independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, halophenylthio, benzyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, and pyrrolidinyl; or

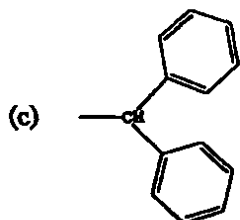
(B) G, wherein G is selected from the group consisting of:

(a) a phenyl or heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein the individual rings of said heterocyclic ring may be independently saturated, partially saturated or aromatic, and wherein each of said phenyl or heterocyclic rings may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)acylamino and (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)perfluoroacylamino;

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

5015413-11109

98  
55



(d) (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)perfluoroalkyl wherein each of said (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl and (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)perfluoroalkyl is substituted optionally with from 1-3 substituents selected independently from:

(1) phenyl, halogen, nitro, cyano, hydroxy, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)thioalkoxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluorothioalkoxy,

where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in the definition of -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> are each selected independently from hydrogen, formyl, phenyl, benzyl, benzoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroacyl, aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylaminosulfonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylaminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylsulfonyl,

or where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms and incorporates optionally an additional 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thio, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, and (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy,

where R<sup>3</sup> in the definition of -OCOR<sup>3</sup> is selected from -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy.

60164513.111099

TS  
56

(2) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, and

(3) a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring containing a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy;

(e) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy; and

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup>, where R<sup>4</sup> in the definition of -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup> is selected from hydroxy, phenyl, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl, where n is an integer from 1 to 4;

60154513.11099

45  
5X

(ii) the compound BMS-197636, also known as 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidiny]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

(iii) the compound BMS-200150, also known as 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

(iv) the compound BMS-201038, also known as 9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 A preferred subgroup of formula (I) compounds are those compounds selected from the group consisting of 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide, 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl] amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, and said  
15 hydrates.

A further preferred subgroup of apo B secretion/MTP inhibitors includes the compound 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidiny]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; the compound 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and  
20 the pharmaceutically acceptable salts thereof; and the compound 9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention further provides methods useful in reducing food intake in an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal,  
25 which methods comprise administering to an animal in need of such reduction a food intake reducing amount of an apo B secretion/MTP inhibitor, preferably an apo B secretion/MTP inhibitor shown and described hereinabove, and an amount of an anti-obesity agent.

The invention still further provides pharmaceutical compositions comprising  
30 amounts of an apo B secretion/MTP inhibitor, preferably an apo B secretion/MTP inhibitor shown and described hereinabove, an anti-obesity agent and, preferably, a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent, and methods of using such compositions in reducing food intake in an animal, preferably a mammal including a

60164413.111099

58  
5f

human subject or a companion animal, which comprise administering to an animal in need of such reduction, a food intake reducing amount of such composition.

The invention still further provides a kit comprising an amount of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor and a  
5 pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form; an amount of an anti-obesity agent and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and a container.

For purposes of this invention, an "animal" includes a warm-blooded animal of the animal kingdom possessed of a homeostatic mechanism and includes mammals  
10 and birds, preferably humans and companion animals such as dogs, cats and horses.

The term "reducing food intake", as employed throughout the instant description and appendant claims, means a reduction of food intake compared to what the food intake would be in the absence of any treatment, or treatment with placebo.

15 The term "heterocyclyl" as employed within the definition of Z is meant to embrace any single ring or fused ring system containing at least one ringheteroatom independently selected from O, N, and S. Thus, a polycyclic fused ring system containing one or more carbocyclic fused saturated, partially unsaturated or aromatic rings (usually benz rings) is within the definition of heterocyclyl so long as the system  
20 also contains at least one fused ring which contains at least one of the aforementioned heteroatoms. As a substituent, such heterocyclyls may be attached to the remainder of the molecule from either a carbocyclic (e.g. benz) ring or from a heterocyclic ring.

The phrase "one or more rings" when employed in the definition of Z is  
25 intended to mean any (single or fused) cyclic moiety or moieties contained in Z. The rings may be carbocyclic or heterocyclic, saturated or partially unsaturated and aromatic or non-aromatic.

Reference to a fused polycyclic ring system or radical means that all rings in the system are fused.

30 The term "acyl" when employed in the description of a substituent refers to an aliphatic or hydrocarbon moiety attached to a carbonyl group through which the substituent bonds. Representative of such acyl moieties are acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, and the like.

50164513-111099

59

Reference to the terms "alkyl" and "alkoxy" includes both straight and branched chain radicals, however, it is to be understood that references to individual radicals, for example "propyl" or "propoxy", embrace only the straight chain radical, branched chain isomers such as "isopropyl" or "isopropoxy" being referred to specifically.

The term "aliphatic hydrocarbylene radical" means a divalent, open-chain organic radical containing carbon and hydrogen only. The radical serves as a linking group, denoted hereinabove as Y. The radical may be straight chain or branched and/or saturated or unsaturated, containing up to three unsaturated bonds, either double, triple or a mixture of double and triple. The two valences may be on different carbon atoms or on the same carbon atom, and thus the term "alkylidene" is subsumed under this definition. The radical will typically be classified as a (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkylene radical, a (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)alkenylene radical or a (C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)alkynylene radical. Typically, the radical will contain 1-10 carbon atoms, although longer chains are certainly feasible and within the scope of this invention.

The term "aryl", e.g. (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, when employed in the description of a substituent means the ring or substituent is carbocyclic. Aromatic moieties which contain one or more heteroatoms are included as a subset of of the term "heterocyclyl" as discussed hereinabove.

The term "halogen" employed throughout the description and appendant claims is inclusive of fluoro, chloro, bromo and iodo, unless noted otherwise.

The term "perfluoro", when used in conjunction with a specified hydrocarbon radical, is meant to include a substituent wherein the individual hydrogen atoms thereof may be substituted therefor with one or more, and preferably, from 1 to 9 fluorine atoms. Exemplary of such radicals are trifluoromethyl, pentafluoroethyl, heptafluoropropyl, and the like.

The central benz-heterocyclic ring system of formula (I), i.e. the fused bicyclic ring system attached through its single ring nitrogen to L, is referred to herein as a "1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline" for convenience in nomenclature, and this is the convention most commonly employed when naming compounds according to the invention as 2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl amides. It is noted that, less frequently when named as a substituent in a compound, this central ring system is also denoted as a 6-substituted "3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl" moiety.

50164513-111099

70  
60

It will be appreciated by one of ordinary skill in the art that certain compounds of formula (I) contain an asymmetrically substituted carbon atom and accordingly may exist in, and be isolated in, both optically-active and racemic forms. Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood that the instant invention encompasses any racemic, optically-active, polymorphic, stereoisomeric, or mixture thereof, form of a formula (I) compound which form possesses properties useful in the methods and pharmaceutical compositions of this invention. It is well known, or will be apparent in light of the instant disclosure, to one of ordinary skill in the art how to prepare such optically-active forms (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis or by chromatographic techniques) and how to determine the efficacy of such forms in carrying out the objectives of the present invention by the standard protocols described in detail hereinbelow.

Furthermore, one of ordinary skill in the art will recognize that certain combinations of substituents or moieties listed in this invention define compounds that will be less stable under physiological conditions (e.g., those compounds containing amina or acetal linkages). Accordingly, such compounds are less preferred.

Alkylene radicals include those saturated hydrocarbon groups having 1-20, preferably 1-10 carbon atoms, derived by removing two hydrogen atoms from a corresponding saturated acyclic hydrocarbon. Illustrative values having 1-10 carbon atoms include straight chain radicals having the formula  $(CH_2)_n$ , wherein n is 1 to 10, such as methylene, dimethylene, trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, hexamethylene, heptamethylene, octamethylene nonamethylene and so forth. Also included are alkylidene radicals such as ethylidene, propylidene, butylidene and sec-butylidene. Also included are branched isomers such as 1,1-dimethyldimethylene, 1,1-dimethyltetramethylene, 2,2-dimethyltrimethylene and 3,3-dimethylpentamethylene.

Alkenylene radicals include those straight or branched chain radicals having 2-20 carbon atoms, preferably 2-10 carbon atoms, derived by removal of two hydrogen atoms from a corresponding acyclic hydrocarbon group containing at least one double bond. Illustrative values for alkenylene radicals having one double bond include ethenylene (vinylene), propenylene, 1-butenylene, 2-butenylene and isobutenylene. Alkenylene radicals containing two double bonds (sometimes referred to in the art as

50164513-1109

29  
61

alkadienylene radicals) include 3-methyl-2,6-heptadienylene, 2-methyl-2,4-heptadienylene, 2,8-nonadienylene, 3-methyl-2,6-octadienylene and 2,8-decadienylene. An illustrative value for an alkylene radical containing three double bonds (an alkatrienylene radical) is 9,11,13-heptadecatrienylene.

5 Alkynylene radicals include those straight or branched chain radicals having 2-20 carbon atoms, preferably 2-10 carbon atoms, derived by removal of two hydrogen atoms from a corresponding acyclic hydrocarbon group containing at least one triple bond. Illustrative values include ethynylene, propynylene, 1-butyne, 1-pentynylene, 1-hexynylene, 2-butyne, 2-pentynylene, 3,3-dimethyl-1-butyne and so forth.

10 The following are illustrative values for other moieties and substituents named hereinabove, which are not to be construed as limiting in any respect. It is noted that throughout the description and appendant claims, if a cyclic or polycyclic radical which can be bonded through differing ring atoms is referred to without noting a specific point of attachment, all possible points are intended, whether through a carbon atom or a trivalent nitrogen atom. As examples, reference to (unsubstituted) "naphthyl" means naphth-1-yl, and naphth-2-yl; reference to "pyridyl" means 2-, 3-, or 4-pyridyl and reference to "indolyl" means attachment or bonding through any of the 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-positions.

20 Illustrative values for (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, hexoxy, heptoxy and so forth.

25 Illustrative values for (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio include the corresponding sulfur-containing compounds of (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy hereinabove including methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, pentylthio, hexylthio, heptylthio and so forth.

Illustrative values for (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl include values for (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkanoyl such as formyl, acetyl, propionyl, butyryl and isobutyryl. Also included are other common cycle-containing radicals such as benzoyl.

30 Illustrative values for (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy include values for (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkanoyloxy such as formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy and isobutyryloxy. Also included are other cycle-containing radicals such as benzoyloxy.

50164513.11095

29

62

Illustrative values for  $(C_1-C_{10})$ alkoxycarbonyl include methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl and isobutoxycarbonyl.

5 Illustrative values for  $(C_1-C_{10})$ alkylamino include methylamino, ethylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino and isobutylamino.

Illustrative values for  $di-(C_1-C_{10})$ alkylamino include dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino and diisobutylamino.

Illustrative values for  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_{10})$ alkylamino are benzylamino, (1-phenylethyl)amino and (2-phenylethyl)amino.

10 Illustrative values for  $(C_6-C_{10})$ aryl include phenyl and naphthyl.

Illustrative values of  $(C_3-C_8)$ cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

Illustrative values for fused benz derivatives of  $(C_8-C_{10})$ cycloalkyl include 1,2,3,4-tetrahydronaphthalenyl, indanyl and fluorenyl.

15 Illustrative values of polycycloalkyl include adamantyl and 2-bicyclo[2.2.1]heptyl.

Illustrative values for  $(C_4-C_8)$ cycloalkenyl include cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl.

Illustrative values for polycycloalkenyl include bicyclo[3.1.1]hept-2-enyl.

20 Illustrative values for  $(C_6-C_{10})$ aryloxy include phenoxy and naphthoxy.

Illustrative values for  $(C_6-C_{10})$ arythio include phenylthio and naphthylthio.

Illustrative values for  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_{10})$ alkoxy include benzyloxy and phenylethoxy.

25 Illustrative values for  $(C_6-C_{10})$ aryl $(C_1-C_{10})$ alkylthio include benzylthio and phenylethylthio.

Illustrative values for  $(C_3-C_8)$ cycloalkyloxy include cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy and cycloheptyloxy.

Illustrative values for  $(C_4-C_8)$ cycloalkenyloxy include cyclobutenyloxy, cyclopentenylloxy, cyclohexenyloxy and cycloheptenyloxy.

30 Illustrative values for heterocyclyl substituents which are five-membered monocyclic radicals include furanyl, thienyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl and the like.

50164513-111099

bg  
63

Illustrative values for heterocyclyl substituents which are six-membered monocyclic radicals include 2H- and 4H-pyranyl, pyridyl, piperidiny, piperaziny, pyridaziny, pyrimidinyl, pyraziny, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1,3,5-triaziny and the like.

- 5 Illustrative values for heterocyclic substituents which are fused benz derivatives of five-membered heterocyclic radicals include indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzofuranyl, benzothieryl, benzimidazolyl, benzthiazolyl and carbazolyl.

- 10 Illustrative values for heterocyclic substituents which are fused benz derivatives of six-membered heterocyclic radicals include quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, phthalazinyl, phenothiazinyl, acridinyl and phenoxazinyl.

Illustrative examples for heterocyclic groups which are fused polycyclic radicals other than the fused benz systems exemplified hereinabove include purinyl and pteridinyl.

- 15 Illustrative values of (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl and the like.

Illustrative values for (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)perfluoroalkyl include trifluoromethyl, pentafluoroethyl and heptafluoropropyl.

Illustrative values for (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)perfluoroalkoxy include trifluoromethoxy, pentafluoroethoxy.

- 20 The compounds of formula (I), the stereoisomers and hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, stereoisomers and hydrates, may be prepared as disclosed in the aforementioned commonly assigned PCT International Application Publication Nos. WO 96/40640 and WO 98/23593.

- 25 The compound BMS-197636, also known as 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, may be prepared as disclosed in PCT International Application Publication No. WO 98/26205, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

- 30 The compound BMS-200150, also known as 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, may be prepared as disclosed in European Patent Application No. EP 0 643 057, the disclosure of which is also incorporated herein by reference.

66011T.ET549103

64

The compound BMS-201038, also known as 9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, may be prepared as disclosed in U.S. Pat. No. 5,739,135, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Although any anti-obesity agent may be employed in the methods and pharmaceutical compositions of the instant invention, generally preferred anti-obesity agents are selected from the group consisting of a  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist, a cholecystokinin-A (referred to hereinafter as CCK-A) agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, the OB protein (hereinafter referred to as leptin), a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, or a lipase inhibitor.

Other anti-obesity agents include anorectic agents, for example, a bombesin agonist, a Neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, or a human agouti-related protein (referred to hereinafter as AGRP) antagonist. Other anti-obesity agents useful in the practice of the instant invention are known, or will be apparent in light of this disclosure, to one of ordinary skill in the art.

Particularly preferred anti-obesity agents useful in the methods of the invention comprise  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists, sibutramine, orlistat, fenfluramine, dexfenfluramine, bromocriptine, phentermine, ephedrine, leptin, phenylpropanolamine, and pseudoephedrine.

Particularly preferred  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists include those substituted aminopyridines disclosed in commonly assigned PCT International Application Publication No. WO 96/35671, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Especially preferred  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonists disclosed therein are selected from the group consisting of {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}acetic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-

BMS-201038

99  
65

hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl)benzoic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}propionic acid, and {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenoxy}acetic acid.

5 The particularly preferred anorectic agent phentermine may be prepared as described in U.S. Patent No. 2,408,345, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The particularly preferred monoamine reuptake inhibitor sibutramine may be prepared as described in U.S. Patent No. 4,929,629, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

10 The particularly preferred lipase inhibitor orlistat may be prepared as described in U.S. Patent No. 4,598,089, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

15 The particularly preferred serotonergic agents fenfluramine and dexfenfluramine may be prepared as described in U.S. Patent No. 3,198,834, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

The particularly preferred dopamine agonist bromocriptine may be prepared as described in U.S. Patent Nos. 3,752,814 and 3,752,888, the disclosures of which are incorporated herein by reference.

20 The dosage of the apo B secretion/MTP inhibitor administered will generally be dependent upon the health of the subject being treated, the extent of food intake reduction desired, the nature and kind of concurrent therapy, if any, and the frequency of treatment and nature of the effect desired. In general, apo B secretion/MTP inhibitors have been reported with representative dosage ranges being from about 0.01 mg/kg/day to about 15.0 mg/kg/day. Generally preferable dosages range from  
25 about 0.1 mg/kg/day to about 1.0 mg/kg/day. However, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age, weight, and species of the patient, the intended route of administration, and the degree of food intake reduction desired.

30 The dosage of the anti-obesity agent is generally in the range of from about 0.001 to about 50 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, administered as a single or divided dose.

60164513.11099

69  
66

When the anti-obesity agent is phentermine, the dosage of phentermine is from about 0.01 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day.

5 When the anti-obesity agent is sibutramine, the dosage of sibutramine is from about 0.01 to about 30 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day.

10 When the anti-obesity agent is fenfluramine or dexfenfluramine, the dosage range of fenfluramine or dexfenfluramine is from about 0.01 to about 30 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 1 mg/kg body weight of the subject per day.

When the anti-obesity agent is bromocriptine, the dosage range of bromocriptine is from about 0.01 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day, preferably from about 0.1 to about 10 mg/kg body weight of the subject per day.

15 According to the methods of the invention, when the apo B secretion/MTP inhibitors, the hydrates and stereoisomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, hydrates and stereoisomers, and the anti-obesity agents are administered together, such administration can be sequential in time or simultaneous with the simultaneous method being generally preferred. For sequential administration, the apo B secretion/MTP inhibitor, a hydrate or stereoisomer thereof, 20 or a pharmaceutically acceptable salt of the inhibitor, hydrate or stereoisomer, and the anti-obesity agent can be administered in any order. It is generally preferred that such administration be oral. It is especially preferred that the administration be oral and simultaneous. However, if the subject being treated is unable to swallow, or oral absorption is otherwise impaired or undesirable, parenteral or transdermal 25 administration will be appropriate. When the apo B secretion/MTP inhibitor, a hydrate or stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the inhibitor, hydrate or stereoisomer, and the anti-obesity agent are administered sequentially, the administration of each can be by the same method or by different methods.

30 According to the methods of the invention, an apo B secretion/MTP inhibitor, a hydrate or stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the inhibitor, hydrate or stereoisomer, employed alone or with an anti-obesity agent, is preferably administered in the form of a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent. Accordingly, an apo B

60164513.11099

89  
67

secretion/MTP inhibitor, a hydrate or stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the inhibitor, hydrate or stereoisomer of this invention, can be administered alone or with an anti-obesity agent, in any conventional oral, parenteral or transdermal dosage form.

5           Suitable pharmaceutically-acceptable carriers include inert solid fillers or diluents and sterile aqueous or organic solutions. According to the methods of the invention, the apo B secretion/MTP inhibitor, a hydrate or stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the inhibitor, hydrate or stereoisomer, employed alone or with an anti-obesity agent, will be present in such pharmaceutical  
10 compositions in amounts sufficient to provide the desired dosage amount in the ranges described hereinabove. Thus, for oral administration, the compounds can be combined with a suitable solid or liquid carrier, vehicle or diluent to form capsules, tablets, powders, syrups, solutions, suspensions and the like. The pharmaceutical compositions may, if desired, contain additional components such as flavorants,  
15 sweeteners, excipients and the like.

          The tablets, pills, capsules, and the like may also contain a binder such as gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin; excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose,  
20 lactose or saccharin. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

          Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring  
25 such as cherry or orange flavor.

          The pharmaceutical compositions of the invention may also be administered parenterally. For parenteral administration the pharmaceutical compositions can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or  
30 suspensions. Solutions or suspensions of these pharmaceutical compositions can be prepared in water suitably mixed with a surfactant such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in sesame or peanut oil, ethanol, water, polyol (e.g., glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), suitable mixtures thereof,

60164513-111099

59  
68

vegetable oils, N-methyl glucamine, polyvinylpyrrolidone and mixtures thereof in oils as well as aqueous solutions of water-soluble pharmaceutically acceptable salts of the compounds. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms. The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular administration being the preferred parenteral route in humans. Solutions prepared for intravenous administration are preferably rendered isotonic prior to usage.

The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against contamination by microorganisms such as bacteria and fungi.

The pharmaceutical compositions may also be administered transdermally. Suitable formulations for transdermal application include an effective food intake reducing amount of an apo B secretion/MTP inhibitor, a hydrate or stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the inhibitor, hydrate or stereoisomer employed alone or with an anti-obesity agent, or a pharmaceutical composition thereof, with a suitable transdermal carrier. Preferred transdermal carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to promote and assist passage through the skin of the subject being treated. Characteristically, transdermal devices comprise the form of a bandage having a backing member, a reservoir containing the compound, optionally with carriers, optionally a rate-controlling barrier to deliver the compound to the skin of the subject being treated at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time and means to secure the device to the skin of the subject being treated.

Methods of preparing the various pharmaceutical compositions with a desired amount of an active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to one of ordinary skill in the art. See, for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, 18th Edition (1990).

As a consequence of their ability to reduce food intake in mammals, the methods and pharmaceutical compositions of the invention have utility in reducing

50164513-111059

26  
69

food intake in companion animals, preferably dogs and cats. The administration of the pharmaceutical compositions according to the methods of the invention may be effected orally, parenterally or transdermally. An amount of a pharmaceutical composition of the invention is administered such that an effective dose is received,  
5 normally a daily dose, as set forth hereinabove.

Conveniently, the medicaments can be carried in the drinking water such that a therapeutic dosage of the agents is ingested with the daily water supply. The agents can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate, such as an aqueous solution of a water-soluble salt.

10 For purposes of alternative convenience, the active ingredients can also be added directly to the companion animal's feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate. A premix or concentrate of the therapeutic agent in a carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water,  
15 various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corncob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal, and various mineral mixes. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself, i.e., a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the active materials in the finished feed with which the premix is blended. It is important that the  
20 compounds be thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the agents may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of active materials in the concentrate are capable of wide variation since the amount of agent in  
25 the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of the therapeutic agents.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with a proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements which are suitable for direct feeding to animals.  
30 In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound according to this invention. The mixtures are thoroughly blended by

66011-ET513-111099

LT  
70

standard procedures, such as in a twin shell blender, to insure homogeneity. If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to insure uniformity of distribution of the active ingredient across the top of the dressed feed.

For veterinary uses, both paste and pellet formulations may also be conveniently employed. Paste formulations can be prepared readily by dispersing the active compounds in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil, and the like. Similarly, pellets containing an effective amount of the compounds of the instant invention can be prepared by admixing the compounds of this invention with a suitable diluent such as carbowax, carnuba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be employed to improve the pelleting process.

Since the instant invention relates to the reduction of food intake with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. A kit, according to this invention, comprises two separate pharmaceutical compositions: a first unit dosage form comprising an apo B secretion/MTP inhibitor, preferably a compound selected from the group consisting of: (i) a compound of formula (I), a stereoisomer or hydrate thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, stereoisomer or hydrate; (ii) the compound 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; (iii) the compound 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and (iv) the compound 9-[4-[4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; a second unit dosage form comprising an anti-obesity agent, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent; and a container. The container is used to contain the separate pharmaceutical compositions and may comprise, for example, a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate pharmaceutical compositions may also be contained within a single, undivided container. Normally, the kit will also include directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably

60164513-111069

27  
21

administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage levels, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

One example of such a kit comprises a so-called blister pack. Blister packs  
5 are well known in the packaging industry and are being used widely for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules and the like). Blister packs generally comprise a sheet of relatively rigid material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses generally conform to the size and shape of the  
10 tablets or capsules to be contained therein. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively rigid material is sealed against the plastic foil at the face of the foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably, the strength of the sheet is such that the tablets  
15 or capsules may be removed from the blister pack by the application of manual pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed through the formed opening.

It is further desirable to provide a memory aid on the pack e.g., in the form of numbers or similar indicia next to the tablets or capsules whereby the indicia  
20 correspond with the days of the regimen which the dosage form so specified is to be ingested. An additional example of such a memory aid is a calendar printed on the pack, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, . . . etc. . . . Second Week, Monday, Tuesday, . . . " etc. Other variations will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or multiple tablets or capsules to be ingested on a  
25 given day. Also, a daily dose comprising an apo B secretion/MTP inhibitor, preferably a compound selected from the group consisting of: (i) a compound of formula (I), a stereoisomer or hydrate thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, stereoisomer or hydrate; (ii) the compound 9-[4-(4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl)butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the  
30 pharmaceutically acceptable salts thereof; (iii) the compound 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and (iv) the compound 9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-

60164513-111099

82  
72

fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, can consist of one tablet or capsule, while a daily dose comprising an anti-obesity agent can consist of multiple tablets or capsules, or vice versa. The memory aid should reflect this.

- 5 In another specific embodiment of the invention, a pack designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the pack is equipped with a memory aid, so as to further facilitate compliance with the dosage regimen. An example of such a memory aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses to be dispensed. Another example of such a
- 10 memory aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds the patient when the next dose is to be taken.

15 EXPERIMENTAL

- The utility of the apo B secretion/MTP inhibitors 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl] amide and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide in the reduction of food intake according to the practice of the methods of
- 20 the invention was demonstrated according to the following protocol.

- Healthy, young adult (1-2 years of age) male beagles (Marshall Farms, North Rose, New York, NY 14516) weighing 11.45 - 12.45 kg at the start of the treatment period were employed as test subjects. The animals were housed individually in standard caging meeting or exceeding the USDA regulations (U.S. Department of
- 25 Agriculture, Animal Welfare, Final Rules. 9 C.F.R. Parts 1-3, 1995).

- The test compound was provided as a water-soluble powder. The dosing solution, administered by oral gavage, was provided employing a 0.025 M citrate buffer (approx. pH = 3) prepared using anhydrous citric acid (0.4 g/mL) and anhydrous sodium citrate (0.1 g/mL) as the test vehicle. The dosing solution was
- 30 prepared at 0.5 mg/mL activity so that 1 mL was delivered per kg body weight. Following a fourteen day acclimation period (designated as Days -14 to -1), during which time the test animals were evaluated for certain criteria including determination

660111. ETEHSTOS

26-27

of body weight and physical examinations, a sixteen day evaluation study was effected.

The study consisted of one group of animals containing five dogs. On Days 0 and 5-12, each dog received the dosing solution administered as a single dose at Time 0 on each dosing day via a feeding tube. This was followed by a 10 mL water rinse to ensure total delivery of dosing solution. Each test animal was permitted *ad libitum* access to water and Pedigree Mealtime® (Kal Kan Pet Care; Vernon, CA) dry food each day during the study.

Reduction in food intake was quantitated by weighing individual food bowls each day prior to feeding and at the end of each 24 hour consumption period. The difference between these weights represents the amount of food consumed by the dog during the 24 hour consumption period. The difference between the amount consumed prior to Day 0 and the amount consumed following compound administration represents the reduction in food intake attributable to the test compound.

In the food intake reduction determination protocol described hereinabove, the compounds 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl] amide and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide reduced food intake in dogs by 58% and 30% respectively.

660111.215491099

57  
24

# CLAIMS

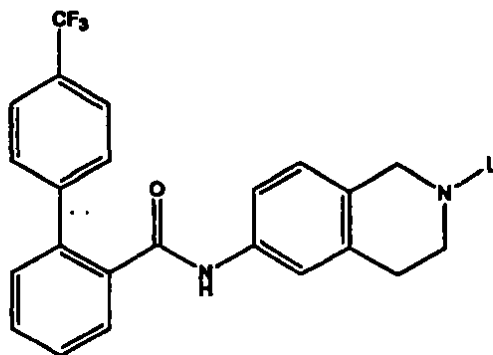
1. A method of reducing food intake in an animal which comprises administering to an animal in need of such reduction a food intake reducing amount of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor.

5

2. A method according to claim 1 wherein said apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

10

(i) a compound of formula (I)



(I)

the stereoisomers and hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, stereoisomers and hydrates, wherein L represents:

15

X-Y-Z, wherein:

X is a moiety selected from the group consisting of CH<sub>2</sub>, CO, CS, or SO<sub>2</sub>;

20 Y is a moiety selected from the group consisting of a direct link, aliphatic hydrocarbylene radicals having up to 20 carbon atoms, which radical may be mono-substituted by hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, or (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, NH, and O, provided that if X is CH<sub>2</sub>, Y is a direct link; and

Z is a moiety selected from the group consisting of:

- 25 (1) hydrogen, halogen, cyano,  
(2) hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, thiophenylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl,

660771-ET549TOS

96  
75

(3) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, provided that Y is not O or NH,

(4) unsubstituted vinyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)cycloalkyl and fused benz derivatives thereof, (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)polycycloalkyl, (C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>)cycloalkenyl, (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)polycycloalkenyl,

(5) (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylthio, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>3</sub>-C<sub>9</sub>)cycloalkyloxy, (C<sub>4</sub>-C<sub>9</sub>)cycloalkenyloxy,

(6) heterocyclyl selected from the group consisting of monocyclic radicals and fused polycyclic radicals, wherein said radicals contain a total of from 5 to 14 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, and wherein the individual rings of said radicals may be independently saturated, partially unsaturated, or aromatic, provided that if X is CH<sub>2</sub>, Z is H or is selected from groups (4) and (6),

wherein, when Z contains one or more rings, said rings may each independently bear 0 to 4 substituents independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, halophenylthio, benzyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, and pyrrolidinyl; or

G, wherein G is selected from the group consisting of:

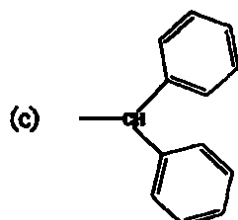
(a) a phenyl or heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein the individual rings of said heterocyclic ring may be independently saturated, partially saturated or aromatic, and wherein each of said phenyl or heterocyclic rings may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino,

650777-ET-1519109

LE  
76

di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acylamino and (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)perfluoroacylamino;

(b) -CH<sub>2</sub>CN,



5

(d) (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)perfluoroalkyl wherein each of said (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl and (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)perfluoroalkyl is substituted optionally with from 1-3 substituents selected independently from:

- 10 (1) phenyl, halogen, nitro, cyano, hydroxy, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)thioalkoxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluorothioalkoxy,

where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in the definition of -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> are each selected independently from hydrogen, formyl, phenyl, benzyl, benzoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)perfluoroacyl, aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylaminosulfonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylaminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylsulfonyl,

or where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms and incorporates optionally an additional 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl,

COPIED FROM 111058

87  
77

di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, and (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy,

where R<sup>3</sup> in the definition of -OCOR<sup>3</sup> is selected from -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy,

- 5 (2) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, and

- (3) a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring containing a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of 15 from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, 20 di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy,

- (e) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, 30 di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy; and

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup>, where R<sup>4</sup> in the definition of -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup> is selected from hydroxy, phenyl, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-

6601613-111099

56  
78

C<sub>n</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl, where n is an integer from 1 to 4;

(ii) the compound 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

(iii) the compound 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

(iv) the compound 9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. A method according to claim 2 wherein said apo B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl] amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

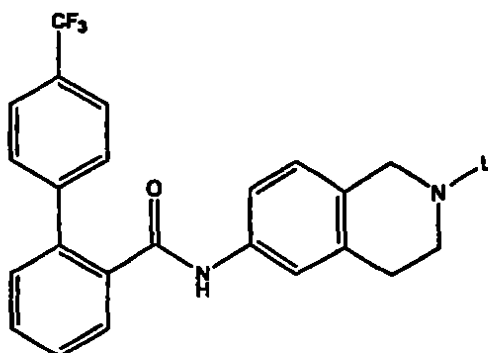
4. A method of reducing food intake in an animal which comprises administering to an animal in need of such reduction a food intake reducing amount of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, and an amount of an anti-obesity agent.

560111.111099

28  
79

5. A method according to claim 4, wherein said apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

5 (i) a compound of formula (I)



(I)

the stereoisomers and hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, stereoisomers and hydrates, wherein L represents:

10

X-Y-Z, wherein:

X is a moiety selected from the group consisting of CH<sub>2</sub>, CO, CS, or SO<sub>2</sub>;

15 Y is a moiety selected from the group consisting of a direct link, aliphatic hydrocarbylene radicals having up to 20 carbon atoms, which radical may be mono-substituted by hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, or (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, NH, and O, provided that if X is CH<sub>2</sub>, Y is a direct link; and

Z is a moiety selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen, halogen, cyano,
- 20 (2) hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, thiophenylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl,
- (3) (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, provided that Y is not O or NH,
- (4) unsubstituted vinyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl and fused benz
- 25 derivatives thereof, (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)polycycloalkyl, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)cycloalkenyl, (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)polycycloalkenyl,

60164513-111099

AE  
80

(5) (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)arylthio, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyloxy, (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyloxy,

(6) heterocyclyl selected from the group consisting of monocyclic radicals and fused polycyclic radicals, wherein said radicals contain a total of from 5 to 14 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1 to 4 ring heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, and wherein the individual rings of said radicals may be independently saturated, partially unsaturated, or aromatic, provided that if X is CH<sub>2</sub>, Z is H or is selected from groups (4) and (6),

wherein, when Z contains one or more rings, said rings may each independently bear 0 to 4 substituents independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, halophenylthio, benzyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, and pyrrolidinyl; or

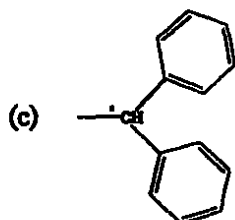
G, wherein G is selected from the group consisting of:

(a) a phenyl or heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein the individual rings of said heterocyclic ring may be independently saturated, partially saturated or aromatic, and wherein each of said phenyl or heterocyclic rings may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acylamino and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroacylamino;

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

SECRET - 11039

28  
81



(d)  $(C_2-C_{12})$ alkyl or  $(C_2-C_{12})$ perfluoroalkyl wherein each of said  $(C_2-C_{12})$ alkyl and  $(C_2-C_{12})$ perfluoroalkyl is substituted optionally with from 1-3 substituents selected independently from:

(1) phenyl, halogen, nitro, cyano, hydroxy,  $-NR^1R^2$ ,  $-OCOR^3$ ,  $(C_1-C_4)$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy,  $(C_1-C_4)$ thioalkoxy or  $(C_1-C_4)$ perfluorothioalkoxy,

where  $R^1$  and  $R^2$  in the definition of  $-NR^1R^2$  are each selected independently from hydrogen, formyl, phenyl, benzyl, benzoyl,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_6)$ cycloalkenyl,  $(C_1-C_4)$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl,  $(C_1-C_{10})$ alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_6)$ acyl,  $(C_1-C_6)$ perfluoroacyl, aminocarbonyl,  $(C_1-C_{10})$ alkylaminocarbonyl, di( $C_1-C_{10}$ )alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl,  $(C_1-C_4)$ alkylaminosulfonyl, di( $C_1-C_4$ )alkylaminosulfonyl,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkylaminosulfonyl, di( $C_1-C_4$ )perfluoroalkylaminosulfonyl,  $(C_1-C_4)$ alkylsulfonyl, and  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkylsulfonyl,

or where  $R^1$  and  $R^2$ , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms and incorporates optionally an additional 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thio, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy,  $(C_1-C_{10})$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl,  $(C_1-C_{10})$ alkoxy,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy,  $(C_1-C_{10})$ alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_{10})$ alkylthio,  $(C_1-C_{10})$ alkylamino, di( $C_1-C_{10}$ )alkylamino,  $(C_1-C_{10})$ alkylaminocarbonyl, di( $C_1-C_{10}$ )alkylaminocarbonyl,  $(C_1-C_{10})$ acyl,  $(C_1-C_{10})$ perfluoroacyl,  $(C_1-C_{10})$ acylamino, and  $(C_1-C_{10})$ acyloxy,

where  $R^3$  in the definition of  $-OCOR^3$  is selected from  $-NR^1R^2$ , phenyl,  $(C_1-C_{10})$ alkyl,  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkyl,  $(C_1-C_4)$ alkoxy and  $(C_1-C_4)$ perfluoroalkoxy,

60154513-11099

58  
82

(2) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, and

(3) a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring containing a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy;

(e) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy; and

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup>, where R<sup>4</sup> in the definition of -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup> is selected from hydroxy, phenyl, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl, where n is an integer from 1 to 4.;

60164513-111099

DE

83

(ii) the compound 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidiny]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

(iii) the compound 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

(iv) the compound 9-[4-[4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. A method according to claim 5 wherein said apo B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidiny]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidiny]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

9-[4-[4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. A method according to claim 4, wherein said anti-obesity agent is selected from the group consisting of a  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist, a cholecystokinin-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a

50154513-11099

84

leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a Neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, and a human agouti-related protein antagonist.

8. A method according to claim 7 wherein said anti-obesity agent is a compound selected from the group consisting of sibutramine, orlistat, fenfluramine, dexfenfluramine, bromocriptine, phentermine, ephedrine, leptin, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}acetic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}benzoic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}propionic acid, and {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}acetic acid.

9. A method according to claim 4 wherein said apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl] amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

9-[4-(4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl)butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

60111-2151099

85

said anti-obesity agent is selected from the group consisting of a  $\beta$ -adrenergic receptor agonist, a cholecystokinin-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a Neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, and a human agouti-related protein antagonist.

10. A method according to claim 9, wherein said anti-obesity agent is a compound selected from the group consisting of sibutramine, orlistat, fenfluramine, dexfenfluramine, bromocriptine, phentermine, ephedrine, leptin, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}acetic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}benzoic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}propionic acid, and {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenoxy}acetic acid.

11. A pharmaceutical composition comprising amounts of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, and an anti-obesity agent.

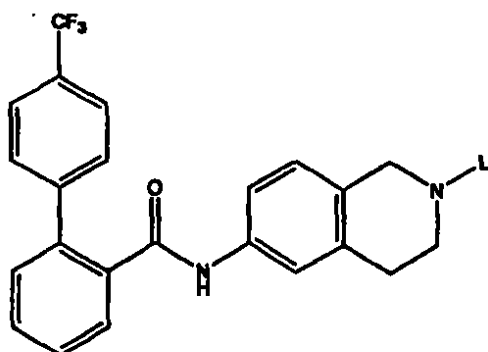
12. A composition according to claim 11 further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent.

13. A composition according to claim 11 wherein said apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

(I) a compound of formula (I)

60164513.11099

86



(I)

the stereoisomers and hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compounds, stereoisomers and hydrates, wherein L represents:

5

X-Y-Z, wherein:

X is a moiety selected from the group consisting of  $\text{CH}_2$ , CO, CS, or  $\text{SO}_2$ ;

10 Y is a moiety selected from the group consisting of a direct link, aliphatic hydrocarbylene radicals having up to 20 carbon atoms, which radical may be mono-substituted by hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ acyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ acyloxy, or  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl, NH, and O, provided that if X is  $\text{CH}_2$ , Y is a direct link; and

Z is a moiety selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen, halogen, cyano,
- 15 (2) hydroxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylthio,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ acyl, thiophenylcarbonyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxycarbonyl,
- (3)  $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylamino, di $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylamino,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylamino, provided that Y is not O or NH,
- (4) unsubstituted vinyl,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyl and fused benz
- 20 derivatives thereof,  $(\text{C}_7\text{-C}_{10})$ polycycloalkyl,  $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ cycloalkenyl,  $(\text{C}_7\text{-C}_{10})$ polycycloalkenyl,
- (5)  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryloxy,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arylthio,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkoxy,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ alkylthio,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cycloalkyloxy,  $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ cycloalkenyloxy,
- (6) heterocyclyl selected from the group consisting of monocyclic radicals
- 25 and fused polycyclic radicals, wherein said radicals contain a total of from 5 to 14 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1 to 4 ring heteroatoms

50164513.111099

88  
87

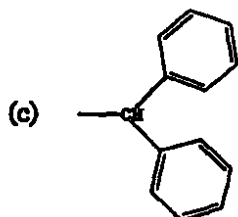
independently selected from oxygen, nitrogen, and sulfur, and wherein the individual rings of said radicals may be independently saturated, partially unsaturated, or aromatic, provided that if X is CH<sub>2</sub>, Z is H or is selected from groups (4) and (6),

- wherein, when Z contains one or more rings, said rings may each
- 5 independently bear 0 to 4 substituents independently selected from halo, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, halophenylthio, benzyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, and pyrrolidinyl; or

G, wherein G is selected from the group consisting of:

- 15 (a) a phenyl or heterocyclic ring wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur, wherein the individual rings of said heterocyclic ring may be independently saturated, partially saturated or aromatic, and wherein each of said phenyl or heterocyclic rings
- 20 may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)acylamino and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroacylamino;

(b) -CH<sub>2</sub>CN,



50164513.11099

Handwritten initials and a mark resembling a stylized 'B' or '8'.

(d) (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl or (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)perfluoroalkyl wherein each of said (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl and (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)perfluoroalkyl is substituted optionally with from 1-3 substituents selected independently from:

- 5 (1) phenyl, halogen, nitro, cyano, hydroxy, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)thioalkoxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluorothioalkoxy,

where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in the definition of -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> are each selected independently from hydrogen, formyl, phenyl, benzyl, benzoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)perfluoroacyl, aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylaminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylaminosulfonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylaminosulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylsulfonyl, and (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkylsulfonyl,

or where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring, wherein said heterocyclic ring contains a total of from 3 to 14 ring atoms and incorporates optionally an additional 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thio, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, and (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy,

- 25 where R<sup>3</sup> in the definition of -OCOR<sup>3</sup> is selected from -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, phenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy and (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)perfluoroalkoxy,

(2) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thio, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl,

60164513.111099

86  
89

di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy, and

(3) a saturated, partially-saturated or aromatic heterocyclic ring containing a total of from 3 to 14 ring atoms, wherein said heterocyclic ring incorporates a total of from 1 to 4 ring heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein said heterocyclic ring may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy;

(e) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl wherein each of said (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl may have optionally from 1 to 4 substituents selected independently from halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, thioxo, aminosulfonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzoyl, benzyloxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, di(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkylaminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)perfluoroacylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)acyloxy; and

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup>, where R<sup>4</sup> in the definition of -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup> is selected from hydroxy, phenyl, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)perfluoroalkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, and (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkenyl, where n is an integer from 1 to 4;

(ii) the compound 9-[4-[4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl]butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

(iii) the compound 2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

(iv) the compound 9-[4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl]butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide; and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

60164513-11099

15  
90

said anti-obesity agent is selected from the group consisting of a  $\beta$ -adrenergic receptor agonist, a cholecystokinin-A agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a sympathomimetic agent, a serotonergic agent, a dopamine agonist, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, a melanocyte-stimulating hormone receptor analog, a cannabinoid receptor antagonist, a melanin concentrating hormone antagonist, leptin, a leptin analog, a leptin receptor agonist, a galanin antagonist, a lipase inhibitor, a bombesin agonist, a Neuropeptide-Y antagonist, a thyromimetic agent, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, a glucocorticoid receptor agonist or antagonist, an orexin receptor antagonist, a urocortin binding protein antagonist, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, a ciliary neurotrophic factor, and a human agouti-related protein antagonist.

14. A composition according to claim 13 wherein said apo B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor is a compound selected from the group consisting of:

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-(2-butyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

4'-trifluoromethyl-biphenyl-2-carboxylic acid-[2-(2-acetylaminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl] amide, the hydrates thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of said compound and said hydrates;

9-[4-{4-(2,3-dihydro-1-oxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl}butyl]-N-propyl-9H-fluorene-9-carboxamide, and the pharmaceutically acceptable salts thereof;

2-[1-(3,3-diphenylpropyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-one, and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

9-[4-{4-[2-(4-trifluoromethylphenyl)benzoylamino]piperidin-1-yl}butyl]-N-2,2,2-trifluoroethyl-9H-fluorene-9-carboxamide; and the pharmaceutically acceptable salts thereof; and

said anti-obesity agent is a compound selected from the group consisting of sibutramine, orlistat, fenfluramine, dexfenfluramine, bromocriptine, phentermine, ephedrine, leptin, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, {4-[2-(2-{6-aminopyridin-3-yl}-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl}acetic acid, {4-[2-(2-{6-aminopyridin-3-yl}-

650111-11039

25  
a1

2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl]benzoic acid, {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenyl]propionic acid and {4-[2-(2-[6-aminopyridin-3-yl]-2(R)-hydroxyethylamino)ethoxy]phenoxy}acetic acid.

- 5 15. A method of reducing food intake in an animal which comprises administering to an animal in need of such reduction an effective food intake reducing amount of a composition of claim 11.

- 10 16. A kit comprising an amount of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form; an amount of an anti-obesity agent and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and a container.

66077-2754909

85  
92

# ABSTRACT

The invention relates to methods and pharmaceutical compositions useful in reducing food intake in an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal, using a microsomal triglyceride transfer protein apolipoprotein B (apo B) secretion/microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor. The invention preferably relates to methods and pharmaceutical compositions useful in reducing food intake in an animal, preferably a mammal including a human subject or a companion animal, using an apo B secretion/MTP inhibitor, and an anti-obesity agent. The invention further relates to a kit comprising an amount of an apolipoprotein B secretion/microsomal triglyceride transfer protein inhibitor and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a first unit dosage form; an amount of an anti-obesity agent and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle or diluent in a second unit dosage form; and a container.

030441-11543103

PC10442A

USO DE INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE APOLIPOPROTEÍNAS B Y/O DE  
PROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE TRIGLICÉRIDOS  
MICROSOMALES

93

5

FUNDAMENTO DEL INVENTO

En el tratamiento de la obesidad en animales, incluyendo humanos y animales de compañía, una de las metas terapéuticas principales es la supresión del consumo de calorías a través del control del apetito. Con el objeto de realizar control práctico del apetito, se han desarrollado muchos regímenes terapéuticos incluyendo el uso de metodologías dirigidas a ciertos sistemas biopsicológicos centrales y periféricos incluyendo el uso de agentes que mitigan la información aferente positiva o intensifican la información aferente inhibitoria. Como tal, estos agentes pueden estimular la actividad quimiorreceptora en el intestino o modular el funcionamiento gastrointestinal a través de la red de neurotransmisores localizados en el plexo entérico. Otros agentes pueden servir para mimetizar o ejecutar funciones substitutivas para factores reguladores del apetito en la sangre, alterar metabolismo hepático oxidativo, ajustar señales de saciedad metabólica o modificar perfiles aminoácidos. Además, ciertos agentes pueden afectar los niveles de esteroides reflejando el

metabolismo de energía que a su vez, influye en la función neuronal, por ejemplo la regulación positiva corticosteroide de adrenoreceptores en el núcleo paraventricular.

5           Generalmente, se puede esperar que los agentes que afectan la digestión o absorción lipídica alteren el tiempo y el modelo de información nutricional que llega al cerebro. Dentro del cerebro, se cree que los agentes alteran el apetito a través de un número de sistemas neurotransmisores  
10 y neuromoduladores en una variedad de sitios específicos, sin embargo, la influencia de la actividad neuroquímica central sobre la expresión del apetito es compleja e involucra numerosas interacciones entre receptores y sitios desiguales resultando en cambios en la magnitud, dirección  
15 y calidad de la conducta de alimentación.

Mientras muchas teorías convincentes han sido promovidas con base en datos y observación directa, la fisiología del control del consumo de alimento no está bien entendida y el interés en el desarrollo de agentes de  
20 control del apetito seguros y eficaces, sigue alto. Ver, por ejemplo, Kissilev, Ann. Rev. Nutr., 2:371-418 (1981) y Russek, Apetito, 2:137-143 (1981).

El presente invento suministra métodos y composiciones farmacéuticas útiles para reducir el consumo de alimento en  
25 un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía; utilizando un inhibidor de

#5  
95

secreción de apolipoproteínas B (apo B) y/o de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP) preferiblemente en combinación con un agente anti-obesidad.

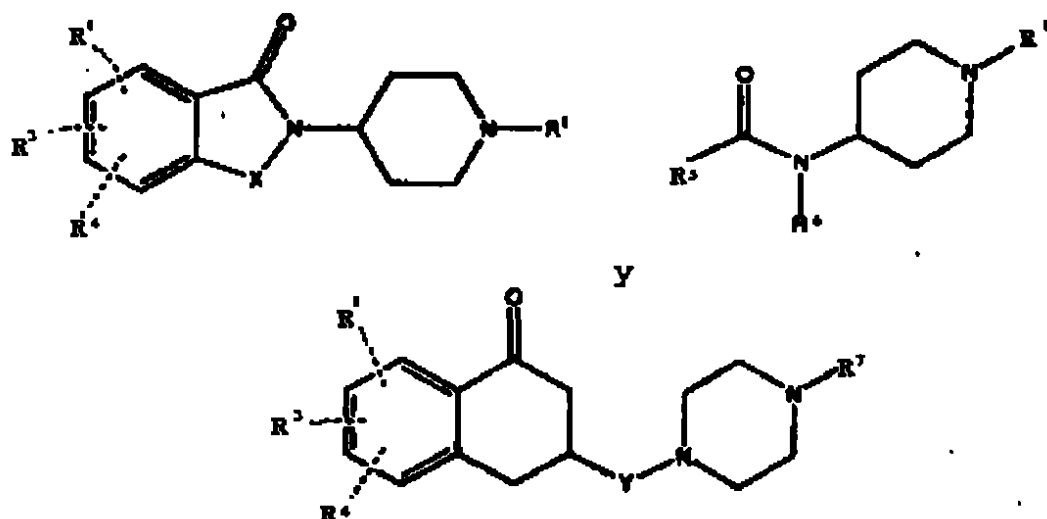
La proteína de transferencia de triglicéridos

5 microsomales cataliza el transporte de triglicérido, éster de colesterilo y fosfolípidos y ha sido fuertemente implicada como un mediador en el ensamble de lipoproteínas que contienen apo B, biomoléculas que contribuyen a la formación de lesiones ateroscleróticas. Específicamente, la  
10 distribución subcelular (lumen del retículo endoplásmico) y de tejido (hígado e intestino) de MTP ha llevado a la especulación de que ésta juega un papel en el ensamble de lipoproteínas de plasma, como estos son sitios conocidos de ensamble de lipoproteínas de plasma. La capacidad de MTP  
15 para catalizar el transporte de triglicérido entre membranas es consistente con esta especulación e indica que la MTP puede catalizar el transporte de triglicérido desde su sitio de síntesis en la membrana del retículo endoplásmico hasta partículas de lipoproteínas nacientes  
20 dentro del lumen del retículo endoplásmico.

Los compuestos que inhiben la secreción de apo B y/o inhiben la MTP son por consiguiente útiles en el tratamiento de enfermedades y condiciones en las cuales, mediante la inhibición de secreción de apo B y/o MTP, se  
25 pueden reducir los niveles de triglicéridos y colesterol de suero. Tales condiciones pueden incluir, por ejemplo, la

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis, aterosclerosis, diabetes y similares. Para discusiones detalladas ver, por ejemplo, Wetterau, Science, 258, 999-1001 (1992) y Wetterau, Biochem. Biophys. Acta., 875, 5 610.617 (1986).

Ejemplos específicos de compuestos que tienen utilidad como inhibidores de secreción de apo B y/o de MTP son revelados en la Publicación de Solicitud de Patente Europea Números: EP 0 584 446 y EP 0 643 057, la ultima divulga 10 ciertos compuestos de las formulas genéricas



los cuales tienen utilidad como inhibidores de MTP.

Además, la Publicación de Solicitud Internacional PCT 15 Nos. WO 96/40640 y WO 98/23593, cada una de las cuales designan, entre otros, a los Estados Unidos, divulgan ciertas tetrahydroisoquinolinas que tienen utilidad como

inhibidores de secreción apo B y/o de MTP. Inhibidores adicionales de secreción de apo B/MTP útiles en la práctica del presente invento son conocidos, o serán manifiestos a la luz de esta divulgación, a alguien de habilidad común en el estado de la técnica.

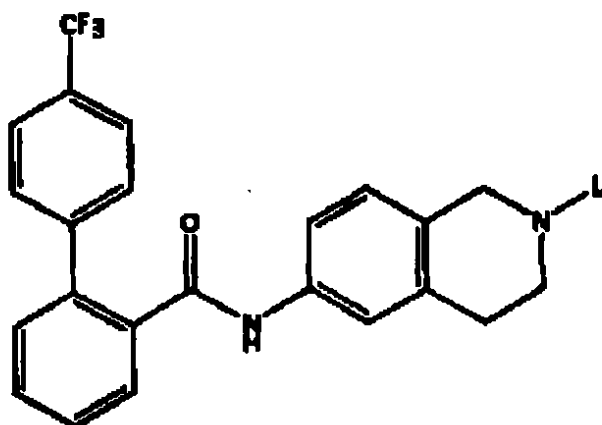
#### RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona métodos y composiciones farmacéuticas útiles para reducir el consumo de alimentos en un animal, los cuales comprenden la administración de una cantidad reductora de consumo de alimentos de un inhibidor de secreción apo B/MTP, preferiblemente en combinación con una cantidad de un agente anti-obesidad, preferiblemente a un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía en necesidad de tal tratamiento.

El invento preferiblemente se relaciona con métodos para reducir el consumo de alimento en un animal, preferiblemente en un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía, los cuales comprenden la administración de un inhibidor de secreción apo B/MTP a un animal en necesidad de tal reducción; el inhibidor es seleccionado del grupo que consta de:

001  
ab

(i) un compuesto de la formula (I), los  
estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales  
farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos,  
estereoisómeros e hidratos, en donde L es como se define  
5 más adelante;



(I)

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-  
[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
10 piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como  
2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-  
isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
15 del mismo; y

(iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-  
[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-  
il)butil]-N-2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoreno-9-carboxamida,  
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

70x  
99

El invento además se relaciona con composiciones farmacéuticas y con métodos de utilización de tales composiciones para reducir el consumo de alimentos en un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía, en donde dichas composiciones preferiblemente comprenden un inhibidor de secreción apo B/MTP, un hidrato, o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, hidrato, o estereoisómero divulgado aquí en combinación con un agente anti-obesidad.

El invento además se relaciona con un kit que comprende una cantidad de un inhibidor de secreción de apolipoproteínas B y/o de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria; una cantidad de un agente anti-obesidad y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria ; y un recipiente.

20

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento suministra métodos y composiciones farmacéuticas útiles para reducir el consumo de alimento en un animal, los cuales comprenden la administración a un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto

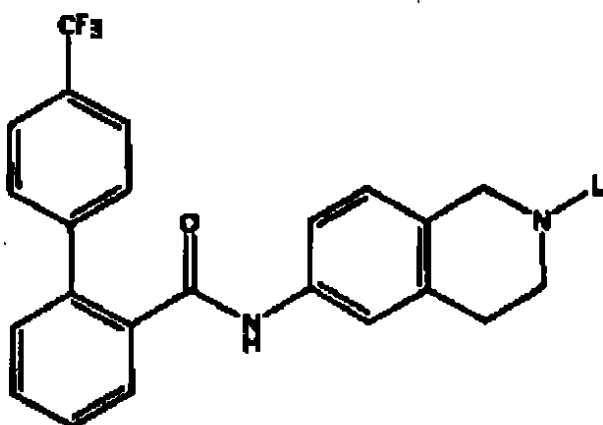
25

20/100

humano o un animal de compañía, con necesidad de tal reducción, una cantidad reductora de consumo de alimento de un inhibidor de secreción de apo B/MTP, preferiblemente un compuesto seleccionado del grupo que consta de:

5

(i) una compuesto de la formula (I)



(I)

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos,

10 estereoisómeros e hidratos, en donde L representa:

(A) X-Y-Z, en donde:

X es una fracción seleccionada del grupo que consta de  
15 CH<sub>2</sub>, CO, CS, ó SO<sub>2</sub>;

Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilenos alifáticos que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede

807  
101

ser monosustituido por hidroxilo, alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ )  
acilo ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ), ó arilo ( $C_6-C_{10}$ ), NH, y O,  
siempre y cuando sí X es  $CH_2$ , Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta

5 de:

(1) hidrógeno, halógeno, ciano,

(2) hidroxilo, alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ),  
acilo ( $C_1-C_{10}$ ), tiofenilcarbonil, alcoxicarbonil ( $C_1-C_{10}$ ),

(3) alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), dialquilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
10 arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), siempre y cuando Y no sea O  
ni NH,

(4) vinilo no sustituido, arilo ( $C_6-C_{10}$ ),  
cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y derivados benz fusionados del mismo,  
policicloalquilo ( $C_7-C_{10}$ ), cicloalquenilo ( $C_4-C_8$ ),

15 policicloalquenilo ( $C_7-C_{10}$ ),

(5) ariloxilo ( $C_6-C_{10}$ ), ariltio ( $C_6-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-$   
 $C_{10}$ ) alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ),  
cicloalquiloxilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalqueniloxilo ( $C_4-C_8$ ),

(6) heterociclilo seleccionado del grupo que consta de  
20 radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados,  
en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a  
14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un  
total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente  
seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde  
25 los anillos individuales de dichos radicales pueden ser  
independientemente saturados, parcialmente no saturados, o

aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es  
seleccionado de los grupos (4) y (6),

b01  
102

en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos  
anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4

5 substituyentes independientemente seleccionados de halo,  
hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,  
fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo,  
benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>)alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o

15

(B)G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:

(a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho  
anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos  
20 cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un  
total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados  
independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en  
donde los anillos individuales de dicho anillo  
heterocíclico pueden ser independientemente saturados,  
25 parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de  
dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener

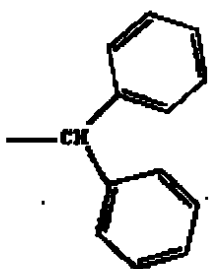
103

opcionalmente desde 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

- 5 perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
10 perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



- (d) alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) en donde  
15 cada uno de dicho alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y perfluoroalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente de:

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

- 20 tioalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o perfluorotioalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la definición de -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo,

207  
104

- fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ),  
 cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ), alquilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  
 alcoxicarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_6$ ),  
 perfluoroacilo ( $C_1-C_6$ ), aminocarbonilo,  
 5 alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
 aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), di-  
 alquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ),  
 perfluoroalquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), di-  
 perfluoroalquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), alquilosulfonilo ( $C_1-C_4$ ),  
 10  $C_4$ ), y perfluoroalquilsulfonilo ( $C_1-C_4$ ),  
 o donde  $R^1$  y  $R^2$ , tomados juntos con el átomo de  
 nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado,  
 parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde  
 dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14  
 15 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4  
 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de  
 oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo  
 heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4  
 substitutos seleccionados independientemente de halógeno,  
 20 hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,  
 fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo,  
 alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcóxilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
 perfluoroalcóxilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxicarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
 alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
 25  $C_{10}$ ), alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), di-  
 alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),

perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ), y aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ),

donde  $R^3$  en la definición de  $-OCOR^3$  es seleccionado de  $-NR^1R^2$ , fenilo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),

5 alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) y perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_6$ ),

(2) cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) o cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) en donde cada uno de dicho cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) pueden tener opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de

10 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxicarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
15  $C_{10}$ ), di-alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ), y

(3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente  
20 saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente  
25 de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,

20/106

aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
5 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

10 (e) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ó cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en  
donde cada uno de dichos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y  
cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
substituyentes seleccionados independientemente de  
halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
15 aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
20 di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); y

(f) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup>, donde R<sup>4</sup> en la definición de -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup> es seleccionado de hidroxilo, fenilo, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
25 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

80/107

perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y  
cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), donde n es un entero desde 1 a 4;

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-

5 piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como  
2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-  
isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables

10 del mismo; y

(iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida,  
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Un subgrupo preferido de compuestos de la formula (I)  
son aquellos compuestos seleccionados del grupo que consta  
de (2-butyl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del  
ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilico, [2-(2-  
acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilil-6-il)-amida  
20 del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxilico-, los  
hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente  
aceptables de dichos compuestos, y dichos hidratos.

Un subgrupo adicional preferido de inhibidores de  
secreción de apo B/MTP incluye el compuesto 9-[4-[4-(2,3-  
25 dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-  
propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales

OH  
108

farmacéuticamente aceptables del mismo; el compuesto 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y el compuesto 9-[4-(4-[2-(4-

5 trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El invento además suministra métodos útiles para reducir el consumo de alimento en un animal,

10 preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía, tales métodos comprenden la administración a un animal en necesidad de tal reducción de consumo de alimento de una cantidad reductora de consumo de alimento de un inhibidor de secreción de apo B/MTP,  
15 preferiblemente un inhibidor de secreción de apo B/MTP mostrado y descrito anteriormente, y una cantidad de un agente anti-obesidad.

El invento además suministra composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades de un inhibidor de secreción de apo B/MTP, preferiblemente un inhibidor de secreción de apo B/MTP mostrado y descrito anteriormente, un agente anti-obesidad y, preferiblemente, un portador farmacéuticamente aceptable vehículo o diluyente, y métodos para utilizar tales composiciones para reducir el consumo  
20 de alimento en un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía, que

comprenden la administración a un animal en necesidad de tal reducción, de una cantidad de tal composición reductora de consumo de alimentos.

El invento además suministra un kit que comprende una  
5 cantidad de un inhibidor de secreción de apolipoproteínas B y/o de proteína de transferencia de triglicéridos microsomales y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables en una primera forma de dosificación unitaria; una cantidad de un agente anti-obesidad y un vehículo o  
10 diluyente farmacéuticamente aceptables en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

Para propósitos de este invento, un "animal" incluye un animal de sangre caliente del reino animal que tiene un mecanismo homeostático e incluye mamíferos y aves,  
15 preferiblemente humanos y animales de compañía tales como perros, gatos y caballos.

El término "reducir consumo de alimentos", como se emplea en toda la presente descripción y reivindicaciones anexas, significa una reducción de consumo de alimento  
20 comparada con lo que sería el consumo de alimento en la ausencia de cualquier tratamiento, o tratamiento con placebo.

El término "heterocíclico" como se emplea dentro de la definición de Z significa incluir cualquier anillo sencillo  
25 o sistema cíclico fusionado que contienen al menos un heteroátomo cíclico independientemente seleccionado de O,

24  
110

N, y S. Así, un sistema policíclico fusionado que contiene uno o más anillos carbocíclicos fusionados saturados, parcialmente no saturados o aromáticos (usualmente anillos de benz) está dentro de la definición de heterociclilo siempre y cuando el sistema también contenga al menos un anillo fusionado que contiene al menos uno de los heteroátomos antes mencionados. Como un substituyente, tales heterocíclicos pueden estar ligados al resto de la molécula desde un anillo carbocíclico (ej., benz) o desde un anillo heterocíclico.

La frase "uno o más anillos" cuando se emplea en la definición de Z significa cualquier fracción o fracciones cíclicas (sencillas o fusionadas) o fracciones contenidas en Z. Los anillos pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos, saturados o parcialmente no saturados y aromáticos o no aromáticos.

La referencia a un sistema de anillos policíclicos fusionados o radical significa que todos los anillos en el sistema están fusionados.

El término "acilo" cuando se emplea en la descripción de un substituyente se refiere a una fracción alifática o de hidrocarburo ligada a un grupo carbonilo a la través de la cual el substituyente se une. Representativas de tales fracciones de acilo son acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, y similares.

EH  
111

La referencia a los términos "alquilo" y "alcoxilo" incluye radicales de cadena lineal y ramificada, sin embargo, se debe entender que las referencias a radicales individuales, por ejemplo "propilo" o "propiloxilo",

5 incluyen solamente el radical de cadena lineal, isómeros de cadena ramificada tales como "isopropilo" o "isopropoxilo" siendo citados específicamente.

El término "radical de hidrocarbilenos alifáticos" significa un radical orgánico, divalente de cadena abierta  
10 que contiene carbono e hidrógeno solamente. El radical sirve como un grupo de unión, denotado anteriormente como Y. El radical puede ser cadena lineal o ramificada y/o saturada o no saturada, conteniendo hasta tres enlaces no saturados, dobles, triples o una mezcla de dobles y  
15 triples. Las dos valencias pueden estar sobre diferentes átomos de carbono o sobre el mismo átomo de carbono, y así el término "alquilideno" es incluido bajo esta definición. El radical típicamente será clasificado como un radical de alquileno( $C_1-C_{20}$ ), un radical de alquenileno( $C_2-C_{20}$ ) o un  
20 radical de alquinileno( $C_2-C_{20}$ ). Típicamente, el radical contendrá 1-10 átomos de carbono, aunque cadenas más largas son ciertamente factibles y están dentro del alcance de este invento.

El término "arilo", ej. arilo( $C_6-C_{10}$ ), cuando se emplea  
25 en la descripción de un sustituyente significa que el anillo o sustituyente es carbocíclico. Las fracciones

aromáticas que contienen uno o más heteroátomos son incluidas como un subgrupo del término "heterociclilo" como se discutió anteriormente.

El término "halógeno" empleado en la descripción y en las reivindicaciones es inclusive de fluoro, cloro, bromo, y yodo, a menos que se especifique lo contrario.

El término "perfluoro", cuando se utiliza en conjunción con un radical de hidrocarburo especificado, significa incluir un sustituyente en donde los átomos de hidrógeno individuales del mismo pueden ser substituidos allí con uno o más, y preferiblemente, de 1 a 9 átomos de flúor. Ejemplos de tales radicales son trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, y similares.

El sistema benz heterocíclico central de la formula (I), es decir, el sistema de anillos bicíclicos fusionados ligado a través de su nitrógeno cíclico simple a L, es conocido como una "1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina" por conveniencia en nomenclatura, y esta es la convención más comúnmente empleada para nombrar compuestos según el invento como 2-substituido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il amidas. Se nota que, menos frecuentemente cuando es nombrado como un sustituyente en un compuesto, este sistema cíclico central también es denotado como una fracción de "3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il" 6-substituido.

112

✓ 113

Se apreciará por alguien de habilidad común en el estado de la técnica que ciertos compuestos de la formula (I) contienen un átomo de carbono asimétricamente substituido y por consiguiente pueden existir en, y ser  
5 aislados en, formas racémicas y ópticamente activas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se debe entender que el presente invento incluye cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, estereoisomérica, o mezcla de la misma, de un compuesto de  
10 la formula (I) cuya forma posee propiedades útiles en los métodos y composiciones farmacéuticas de este invento. Es bien conocido, o será manifiesto a la luz de la presente revelación, a alguien de habilidad común en el estado de la técnica la manera de preparar tales formas óptimamente  
15 activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica mediante técnicas de recristalización, mediante síntesis a partir de materiales de arranque óptimamente activos, mediante síntesis quirál o mediante técnicas cromatográficas) y cómo determinar la eficacia de tales  
20 formas para llevar a cabo los objetivos del presente invento mediante los protocolos estándares descritos en detalle más adelante.

Además, alguien de habilidad común en el estado de la técnica reconocerá que ciertas combinaciones de  
25 substituyentes o fracciones listadas en este invento definen compuestos que serán menos estables bajo

971  
114

condiciones fisiológicas (ej., aquellos compuestos que contienen enlaces de amina o de aceto). Por consiguiente, tales compuestos son menos preferidos.

Los radicales de alquilenos incluyen aquellos grupos de hidrocarburos saturados que tienen 1-20, preferiblemente 1-10 átomos de carbono, derivados removiendo dos átomos de hidrógeno de un hidrocarburo acíclico saturado correspondiente. Valores ilustrativos que tienen 1-10 átomos de carbono incluyen radicales de cadena lineal que tienen la fórmula  $(CH_2)_n$  en donde  $n$  es 1 a 10, tales como metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno y así sucesivamente. También incluidos están los radicales de alquilideno tales como etilideno, propilideno, butilideno, y secbutilideno. También incluidos están los isómeros ramificados tales como 1,1-dimetildimetileno, 1,1-dimetiltetrametileno, 2,2-dimetiltrimetileno y 3,3-dimetilpentametileno.

Los radicales de alquilenos incluyen aquellos radicales de cadena lineal o ramificada que tiene 2-20 átomos de carbono, preferiblemente 2-10 átomos de carbono, derivados por remoción de dos átomos de hidrógeno desde un grupo de hidrocarburos acíclicos correspondientes conteniendo al menos un enlace doble. Los valores ilustrativos para radicales de alqueno que tienen un enlace doble incluyen etenileno (vinileno), propenileno, 1-

~~115~~  
115

butenileno, 2-butenileno e isobutenileno. Los radicales de alquenileno que contienen dos enlaces dobles (algunas veces conocidos en el estado de la técnica como radicales de alcadienileno) incluyen 3-metil-2,6-heptadienileno, 2-metil-2,4-heptadienileno, 2,8-nonadienileno, 3-metil-2,6-octadienileno y 2,6-decadienileno. Un valor ilustrativo para un radical de alquileno que contiene tres enlaces dobles (un radical de alcatrienileno) es 9,11,13-heptadecatrienileno.

10 Los radicales de alquinileno incluyen aquellos radicales de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2-10 átomos de carbono, derivados por remoción de dos átomos de hidrógeno desde un grupo hidrocarburo acíclico correspondiente que  
15 contiene al menos un enlace triple. Los valores ilustrativos incluyen etinileno, propinileno, 1-butinileno, 1-pentinileno, 1-hexinileno, 2-butinileno, 2-pentinileno, 3,3-dimetil-1-butinileno y así sucesivamente.

Los siguientes son valores ilustrativos para otras  
20 fracciones y substituyentes nombrados anteriormente, los cuales no van a ser considerados como limitantes en ninguna referencia. Se observa que a través de toda la descripción y reivindicaciones anexas, si un radical cíclico o policíclico el cual puede estar unido a través de  
25 diferentes átomos cíclicos es referido sin observar un punto específico de unión, entonces todos los puntos

Ety.  
116

posibles son factibles, ya sea a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno trivalente. Como ejemplos, la referencia a "naftilo" (no substituido) significa naft-1-il, y naft-2-il; la referencia a "piridilo" significa 2-, 3-, o 4-piridil y la referencia a "indolilo" significa fijación o unión a través de cualquiera de las 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7- posiciones.

Los valores ilustrativos para alcoxilo( $C_1-C_{10}$ ) incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, pentoxilo, hexoxilo, heptoxilo, y así sucesivamente.

Los valores ilustrativos para alquiltio( $C_1-C_{10}$ ) incluyen los correspondientes compuestos que contienen azufre de alcoxilo( $C_1-C_{10}$ ) incluyendo metiltío, etiltío, propiltío, isopropiltío, butiltío, isobutiltío, pentiltío, hexiltío, heptiltío, y así sucesivamente.

Valores ilustrativos para acilo( $C_1-C_{10}$ ) incluyen valores para alcanoil( $C_1-C_{10}$ ) tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, e isobutirilo. También incluidos están otros radicales comunes que contienen ciclos tal como el benzoilo.

Valores ilustrativos para aciloxilo( $C_1-C_{10}$ ) incluyen valores para alcanoiloxilo( $C_1-C_{10}$ ) tales como formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo, butiriloxilo, e isobutiriloxilo. También incluidos están otros radicales que contienen ciclos tal como el benzoiloxilo.

57/1  
117-

Valores ilustrativos para alcoxycarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ) incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo e isobutoxycarbonilo.

Valores ilustrativos para alquylamino ( $C_1-C_{10}$ ) incluyen  
5 metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino e isobutilamino.

Valores ilustrativos para di-alquylamino ( $C_1-C_{10}$ ) incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino y diisobutilamino.

10 Valores ilustrativos para aril ( $C_6-C_{10}$ ) alquylamino ( $C_1-C_{10}$ ) son bencilamino, (1-feniletil)amino y (2-feniletil)amino.

Valores ilustrativos para arilo ( $C_6-C_{10}$ ) incluyen fenilo y naftilo.

15 Valores ilustrativos de cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Valores ilustrativos para derivados benz fusionados de cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, indanilo y fluorenilo.  
20

Valores ilustrativos de policicloalquilo incluyen adamantilo y 2-biciclo[2.2.1]heptilo.

Valores ilustrativos para cicloalquenilo ( $C_4-C_8$ ) incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y  
25 cicloheptenilo.

021  
118

Valores ilustrativos para policicloalquenilo incluyen biciclo[3.1.1]hept-2-enilo.

Valores ilustrativos para ariloxilo ( $C_6-C_{10}$ ) incluyen fenoxilo y naftiloxilo.

5       Valores ilustrativos para ariltio ( $C_6-C_{10}$ ) incluyen feniltío y naftiltío.

Valores ilustrativos para aril ( $C_6-C_{10}$ ) alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ) incluyen benciloxilo y feniletoxilo.

10       Valores ilustrativos para aril ( $C_6-C_{10}$ ) alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ) incluyen benciltío y feniletiltío.

Valores ilustrativos para cicloalquiloxilo ( $C_3-C_8$ ) incluyen ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

15       Valores ilustrativos para cicloalqueniloxilo ( $C_4-C_8$ ) incluyen ciclobuteniloxilo, ciclopenteniloxilo, ciclohexeniloxilo y ciclohepteniloxilo.

20       Valores ilustrativos para sustituyentes de heterociclilo los cuales son radicales monocíclicos de cinco miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y similares.

25       Valores ilustrativos para sustituyentes de heterociclilo los cuales son radicales monocíclicos de seis miembros incluyen 2H- y 4H-piranilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo, piridazinilo, pirimidinilo,

pirazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3,5-triazinilo y similares.

Valores ilustrativos para sustituyentes heterocíclicos los cuales son derivados de benz fusionados de radicales heterocíclicos de cinco miembros incluyen indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, bencenotiazolilo y carbazolilo.

Valores ilustrativos para sustituyentes heterocíclicos que son derivados benz fusionados de radicales heterocíclicos de seis miembros incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, fenotiazinilo, acridinilo y fenoxazinilo.

Ejemplos ilustrativos para grupos heterocíclicos los cuales son radicales policíclicos fusionados diferentes de los sistemas de benz fusionados ejemplificados. anteriormente incluyen purinilo y pteridinilo.

Valores ilustrativos de alquilo ( $C_1-C_{10}$ ) incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, y similares.

Valores ilustrativos para perfluoroalquilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen trifluorometilo, pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo.

Valores ilustrativos para perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_3$ ) incluyen trifluorometoxilo, pentafluoroetoxilo.

221  
120

Los compuestos de la formula (I), los estereoisómeros e hidratos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, pueden ser preparados como se reveló en la

5 Publicación Internacional de Solicitud PCT No. WO 96/40640 y WO 98/23593.

El compuesto BMS-197636, también conocido como 9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

10 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser preparados como se divulgó en la Publicación Internacional de Solicitud PCT No. WO 96/26205, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia.

El compuesto BMS-200150, también conocido como 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser preparados como se divulgó en la Solicitud de Patente Europea No. EP 0 643057, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia.

15

El compuesto BMS-201038, también conocido como 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden ser preparados como se divulgó en la Patente U.S. No.

20

25 5.739.135, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia.



Aunque cualquier agente anti-obesidad puede ser empleado en los métodos y composiciones farmacéuticas del presente invento, los agentes anti-obesidad generalmente preferidos son seleccionados del grupo que consta de un

5 agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A (denominada de aquí en adelante como CCK-A), un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del

10 receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un agonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, la proteína OB (en adelante denominada "leptina"), un análogo

15 de la leptina, un agonista del receptor de la leptina, un antagonista de la galanina, o un inhibidor de la lipasa. Otros agentes anti-obesidad incluyen agentes anorécticos, por ejemplo, un agonista de la bombesina, un antagonista del Neuropeptido-Y, un agente tiromimético, la

20 dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un agonista o antagonista del receptor glucocorticoide, un antagonista del receptor de la orexina, un antagonista de la proteína ligadora de urocortina, un agonista del receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor neurotrófico

25 ciliar, o un antagonista de la proteína humana relacionada con aguti (conocida como AGRP). Otros agentes anti-obesidad

útiles en la práctica del presente invento son conocidos, o serán manifiestos a la luz de esta divulgación, para alguien de habilidad común en el estado de la técnica.

Agentes anti-obesidad particularmente preferidos  
5 útiles en métodos del invento comprenden agonistas de receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, sibutramina, orlistat, fenfluramina, dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina, leptina, fenilpropanolamina, y pseudoefedrina.

Los agonistas de receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos  
10 particularmente preferidos incluyen aquellas aminopiridinas substituidas divulgadas en la Publicación de Solicitud Internacional PCT No. WO 96/35671, divulgación la cual es incorporada en la presente como referencia. Agonistas de los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos especialmente preferidos  
15 divulgados aquí son seleccionados del grupo que consta del ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-  
20 hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

El agente anoréctico particularmente preferido, la  
25 fentermina puede ser preparada como se describió en la

(2) 1  
123

Patente U.S. No. 2.408.345, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia.

El inhibidor de la recaptación de monoaminas particularmente preferido, la sibutramina puede ser preparada como se describió en la Patente U.S. No. 4.929.629, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia.

El inhibidor de la lipasa particularmente preferido, el orlistat puede ser preparado como se describe en la Patente U.S. No. 4.598.089, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia.

Los agentes serotoninérgicos particularmente preferidos, la fenfluramina y dexfenfluramina, pueden ser preparados según los descrito en la Patente U.S. No. 3.198.834, divulgación la cual está incorporada en la presente como referencia

El agonista de la dopamina particularmente preferido, la bromocriptina puede ser preparada como se describe en las Patentes U.S. No. 3.752.814 y 3.752.888, divulgaciones las cuales están incorporadas en la presente como referencia.

La dosis administrada del inhibidor de secreción de apo B/MTB generalmente dependerá de la salud del sujeto tratado, la medida deseada de reducción de consumo de alimento, la naturaleza y la clase de terapia concurrente, y la frecuencia de tratamiento y naturaleza del efecto

124

deseado. En general, los inhibidores de secreción de apo B/MTP han sido reportados con rangos de dosis representativos desde aproximadamente 0.01 mg/kg/día hasta aproximadamente 15.0 mg/kg/día. Las dosis generalmente preferibles están en el rango desde aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 1.0 mg/kg/día. Sin embargo, alguna variabilidad en el rango general de dosificación puede ser requerido dependiendo de la edad, el peso, y la especie del paciente, la ruta de administración, y el grado deseado de consumo de alimento.

La dosis del agente anti-obesidad está generalmente en el rango entre 0.001 y 50 mg aproximadamente por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, administrada como una dosis simple o dividida.

Cuando el agente anti-obesidad es fentermina, la dosis de fentermina oscilará entre 0.01 y 10 mg aproximadamente por kilogramo de peso del sujeto por día, preferiblemente entre 0.1 y 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día.

Cuando el agente anti-obesidad es sibutramina, la dosis de sibutramina oscilará entre 0.01 y 30 mg aproximadamente por kilogramo de peso del sujeto por día, preferiblemente entre 0.1 y 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día.

92/125

Cuando el agente anti-obesidad es fenfluramina o dexfenfluramina, el rango de dosificación de fenfluramina o dexfenfluramina estará entre 0.01 y 30 mg aproximadamente, preferiblemente entre 0.1 y 1 mg aproximadamente por 5 kilogramo de peso del sujeto por día.

Cuando el agente anti-obesidad es bromocriptina, el rango de dosificación de bromocriptina estará entre 0.01 y 10 mg aproximadamente, preferiblemente entre 0.1 y 10 mg aproximadamente por kilogramo de peso del sujeto por día.

10 Según los métodos del invento, cuando los inhibidores de secreción de apo B/MTP, los hidratos y estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, hidratos y estereoisómeros, y los agentes anti-obesidad son administrados juntos, tal administración 15 puede ser secuencial o simultánea siendo el método simultáneo generalmente preferido. Para administración secuencial, el inhibidor de secreción de apo B/MTP, un hidrato o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor, hidrato o 20 estereoisómero, y el agente anti-obesidad pueden ser administrados en cualquier orden. Generalmente se prefiere que tal administración sea oral. Especialmente se prefiere que la administración sea oral y simultánea. Sin embargo, si no se pueden realizar estos métodos de administración 25 por incapacidad del sujeto tratado para ingerir, o de otra forma la absorción oral no es posible o indeseable, la

administración parenteral o transdérmica serán apropiadas.

Cuando el inhibidor de secreción de apo B/MTP, un hidrato o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor, hidrato o estereoisómero, y el agente anti-obesidad son administrados secuencialmente, la administración de cada uno puede ser mediante el mismo método o mediante métodos diferentes.

Según los métodos del invento, un inhibidor de secreción de apo B/MTP, un hidrato o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor, hidrato o estereoisómero, empleados solos o con un agente anti-obesidad, es preferiblemente administrado en la forma de una composición farmacéutica comprendiendo un portador farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente. Por consiguiente, un inhibidor de secreción de apo B/MTP, un hidrato o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor, hidrato o estereoisómero de este invento, puede ser administrado solo o con un agente anti-obesidad, en cualquier forma de dosificación convencional oral, parenteral o transdérmica.

Portadores apropiados farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes y soluciones orgánicas o acuosas estériles. Según los métodos del invento, el inhibidor de secreción de apo B/MTP, un hidrato o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor, hidrato o estereoisómero,

E21  
127

empleados solos o con un agente anti-obesidad, estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para suministrar la cantidad de dosificación deseada en los rangos descritos anteriormente.

- 5 Así, para administración oral, los compuestos pueden ser combinados con un diluyente, vehículo o portador sólido o líquido apropiado para formar cápsulas, tabletas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares. Si se desea, las composiciones farmacéuticas pueden contener componentes
- 10 adicionales tales como saborizantes, endulzantes, excipientes y similares.

- Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener un aglomerante tal como la goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes
- 15 tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como el almidón de maíz, almidón papa, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante tal como la sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosis es una cápsula, ésta puede
- 20 contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

- Otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden
- 25 ser recubiertas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo,

sacarosa como un ingrediente endulzante, metilo y propilparabenos como preservativos, un tinte y un saborizante por ejemplo de sabor a cereza o naranja.

521  
128

Las composiciones farmacéuticas del invento también  
5 pueden ser administradas parenteralmente. Para  
administración parenteral las composiciones farmacéuticas  
pueden ser combinadas con medios orgánicos o acuosos  
estériles para formar suspensiones o soluciones  
inyectables. Soluciones o suspensiones de estas  
10 composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas en agua  
apropiadamente mezclada con un surfactante tal como la  
hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar  
dispersiones en aceite de ajonjolí o maní, etanol, agua,  
poliol (ej., glicerol, glicol de propileno y glicol de  
15 polietileno líquido), mezclas apropiadas de los mismos,  
aceites vegetales, glucamina de N-metilo,  
polivinilpirrolidona y mezclas de estos en aceites así como  
también soluciones acuosas de sales farmacéuticamente  
aceptables de los compuestos solubles en agua. Bajo  
20 condiciones comunes de almacenamiento y uso, estas  
preparaciones contienen un preservativo para evitar el  
desarrollo de microorganismos. Las soluciones inyectables  
preparadas en esta forma pueden ser administradas de manera  
intravenosa, intraperitonea, subcutánea, o intramuscular,  
25 siendo la administración intramuscular la ruta parenteral  
preferida en humanos. Las soluciones preparadas para

95/129

administración intravenosa son preferiblemente hechas isotónicas antes de su utilización.

Las formas farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida para permitir fácil inyectabilidad. Debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra contaminación por microorganismos tales como bacterias y hongos.

Las composiciones farmacéuticas también pueden ser administradas de manera transdérmica. Formulaciones apropiadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva del inhibidor de secreción de apo B/MTP de reducción de consumo de alimentos, un hidrato o estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor, hidrato o estereoisómero, empleados solos o con un agente anti-obesidad, o una composición farmacéutica del mismo, con un portador transdérmico apropiado. Los portadores transdérmicos preferidos incluyen solventes absorbibles y farmacológicamente aceptables para promover y asistir el paso a través de la piel del sujeto tratado.

Característicamente, los dispositivos transdérmicos comprenden la forma de una bandeja que tiene un elemento de

1530

soporte, un depósito que contiene el compuesto, opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera controladora de la tasa de liberación para liberar el compuesto a la piel del sujeto tratado a una tasa

5 controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y un medio de asegurar el dispositivo a la piel del sujeto siendo tratado.

Los métodos de preparación de las diferentes composiciones farmacéuticas con una cantidad deseada de un  
10 ingrediente activo son conocidos, o serán manifiestos a la luz de esta divulgación, a alguien de habilidad común en el estado de la técnica. Ver, por ejemplo, Ciencias Farmacéuticas de Remington, Mack Publishing Company, Easton, PA. 18th Edición (1990).

15 Como consecuencia de su capacidad para reducir el consumo de alimento en los mamíferos, los métodos y composiciones farmacéuticas del invento tienen utilidad para reducir el consumo de alimento en animales de compañía, preferiblemente perros y gatos. La  
20 administración de las composiciones farmacéuticas según los métodos del invento puede ser realizada de manera oral, parenteral o transdérmica. Una cantidad de una composición farmacéutica del invento es administrada de tal manera que una dosis efectiva es recibida, normalmente una dosis  
25 diaria, tal como se estableció anteriormente.

28/131

Convenientemente, los medicamentos pueden ser portados en agua potable de tal manera que una dosis terapéutica de los agentes es ingerida con el suministro de agua diaria. Los agentes pueden ser directamente dosificados en agua potable, preferiblemente en la forma de un líquido, concentrado soluble en agua, tal como una solución acuosa de una sal soluble en agua.

Para fines de conveniencia alternativa, los ingredientes activos también pueden ser agregados directamente a la alimentación del animal de compañía, como tal, o en la forma de un suplemento alimenticio, también conocido como una premezcla o concentrado. Una premezcla o concentrado del agente terapéutico en un portador es más comúnmente empleado para la inclusión del agente en el alimento. Los portadores apropiados son líquidos o sólidos, según se desee, tales como agua, varias harinas tales como la harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de algodón, harina de linaza, harina de tusa de maíz y harina de maíz, melazas, urea, harina de huesos, y varias mezclas minerales. Un portador particularmente efectivo es el mismo alimento animal respectivo, es decir, una pequeña porción de tal alimento. El portador facilita la distribución uniforme de los materiales activos en el alimento terminado con el cual se mezcla la premezcla. Es importante que los compuestos sean completamente mezclados en la premezcla y, subsecuentemente, el alimento. En cuanto

SS  
132

a esto, los agentes pueden ser dispersados o disueltos en un vehículo aceitoso apropiado tal como el aceite de soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, y similares, o en un solvente orgánico volátil y luego mezclados con el portador. Se apreciará que las proporciones de materiales activos en el concentrado son capaces de una amplia variación puesto que la cantidad del agente en el alimento terminado puede ser ajustada mezclando la proporción apropiada de premezcla con el alimento para obtener un nivel deseado de los agentes terapéuticos.

Los concentrados de alta potencia pueden ser mezclados por el fabricante del alimento con un portador proteico tal como la harina de soja y otras harinas, como se describió anteriormente, para producir suplementos concentrados los cuales son apropiados para una alimentación directa en animales. En tales instancias, se permite a los animales consumir la dieta usual. Alternativamente, tales suplementos concentrados pueden ser agregados directamente al alimento para producir un alimento terminado, nutricionalmente balanceado que contenga un nivel terapéuticamente efectivo de un compuesto según este invento. Las mezclas son completamente mezcladas mediante procedimientos estándares, tal como en un mezclador doble, para asegurar homogeneidad. Si el suplemento es utilizado como un abono aplicado a la superficie del alimento, de manera similar ayudará en asegurar una uniformidad en la

distribución del ingrediente activo por la superficie del alimento abonado.

DSI  
133

Para usos veterinarios, formulaciones tanto en pasta como en gránulos también pueden ser convenientemente  
5 utilizadas. Las formulaciones en pasta pueden ser preparadas fácilmente dispersando los compuestos activos en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de maní, aceite de ajonjolí, aceite de maíz, y similares. De manera similar, los gránulos que contienen una cantidad  
10 efectiva de los compuestos del presente invento pueden ser preparados mezclando los compuestos de este invento con un diluyente apropiado tal como la cera de carbón, cera carnauba, y similares, y se puede emplear un lubricante, tal como estearato de magnesio o calcio, para mejorar el  
15 proceso de formación de gránulos.

Puesto que el presente invento se relaciona con la reducción de consumo de alimento con una combinación de ingredientes activos los cuales pueden ser administrados separadamente, el invento también se relaciona con la  
20 combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. Un kit según el presente invento, comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: una primera forma de dosificación unitaria que comprende un inhibidor de secreción de apo B/MTP, preferiblemente un compuesto  
25 seleccionado del grupo que consta de: (i) un compuesto de la formula (I), un estereoisómero o hidrato del mismo, o

fex  
134

una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, estereoisómero o hidrato; (ii) el compuesto 9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales

- 5 farmacéuticamente aceptables del mismo; (iii) el compuesto 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y (iv) el compuesto 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-
- 10 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable, vehículo o diluyente; una segunda forma de dosificación unitaria que comprende un agente anti-obesidad, y un vehículo o diluyente
15. farmacéuticamente aceptable; y un recipiente. El recipiente es utilizado para contener las composiciones farmacéuticas separadas y puede comprender, por ejemplo, una botella dividida o un empaque de lamina dividido, sin embargo, las composiciones farmacéuticas separadas también
- 20 pueden estar contenidas dentro de un recipiente simple no dividido. Normalmente, el kit también incluirá instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados son preferiblemente
- 25 administrados en diferentes formas de dosificación (ej., oral o parenteral), son administrados a diferentes niveles

95/135

de dosificación, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es deseada por el médico que prescribe.

Un ejemplo de tal kit comprende el conocido empaque blister. Los empaques blister son bien conocidos en la industria de empaques y son utilizados ampliamente para empacar formas de dosificación unitarias farmacéuticas (tabletas, cápsulas, y similares). Los empaques blister generalmente comprenden una hoja de material relativamente rígida cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de empacado se forman depresiones en la lamina plástica. Las depresiones generalmente se ajustan al tamaño y forma de las tabletas o cápsulas a ser contenidas allí. Luego, las tabletas o cápsulas son colocadas en las depresiones y la hoja de material relativamente rígido es sellada contra la lámina plástica sobre la cara de la lámina que está opuesta a la dirección en la cual las depresiones fueron formadas. Como resultado, las tabletas o cápsulas son selladas en las depresiones entre la lamina plástica y la hoja.

Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que las tabletas o cápsulas pueden ser removidas del empaque blister mediante la aplicación de presión manual sobre las depresiones mediante lo cual una apertura es formada en la hoja en el sitio de la depresión. La tableta o cápsula puede luego ser removida a través de la apertura formada.

ES  
136

Es adicionalmente deseable proporcionar una ayuda de memoria sobre el empaque, ej., en la forma de números o indicios similares adyacentes a las tabletas o cápsulas, tales indicios corresponden a los días del régimen en los cuales la forma de dosificación así especificada va a ser ingerida. Un ejemplo adicional de tal ayuda de memoria es un calendario impreso sobre el empaque, ej., como sigue "Primera Semana, Lunes, Martes,.... etc... Segunda Semana, Lunes, Martes..." etc. Otras variaciones serán fácilmente manifiestas. Una "dosis diaria" puede ser una tableta o cápsula simple o múltiples tabletas o cápsulas a ser ingeridas en un día dado. También, una dosis diaria que comprenda un inhibidor de secreción de apo B/MTP, preferiblemente un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (i) un compuesto de la formula (I), un estereoisómero o hidrato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de dicho compuesto, estereoisómero o hidrato; (ii) el compuesto 9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindil-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; (iii) el compuesto 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y (iv) el compuesto 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoretil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales

25X  
BT

farmacéuticamente aceptables del mismo; puede constar de una tableta o cápsula, mientras una dosis diaria que comprenda un agente anti-obesidad puede constar de múltiples tabletas o cápsulas, o viceversa. La ayuda de memoria debe reflejar esto.

En otra realización específica del invento, se proporciona un empaque diseñado para dispensar dosis diarias una a la vez en el orden que se pretenda usar. Preferiblemente, el empaque está equipado con una ayuda de memoria, para facilitar adicionalmente el cumplimiento del régimen de dosificación. Un ejemplo de tal ayuda de memoria es un contador mecánico que indica el numero de dosis diarias a ser dispensadas. Otro ejemplo de tal ayuda de memoria es una memoria con un integrado alimentado por batería acoplada con una presentación de lectura de cristal liquido, o señal audible recordatoria la cual, por ejemplo, lee la fecha en la cual la ultima dosis diaria ha sido tomada y/o recuerda al paciente cuando debe ser tomada la siguiente dosis.

20

#### EXPERIMENTAL

La utilidad de los inhibidores de secreción de la apo B/MTP, la [2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico y (2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido 4'-

58/138

trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, en la reducción de consumo de alimento' según la práctica de los métodos del invento fue demostrada según el siguiente protocolo.

Como sujetos de prueba se emplearon perros (raza beagle) machos, adultos jóvenes y saludables (1-2 años de edad) (Marshall Farms, North Rose, New York, NY 14516) con peso entre 11.45 y 12.45 kg al comienzo del tratamiento. Los animales fueron albergados individualmente en jaulas estándares cumpliendo y excediendo las regulaciones USDA (Departamento de Agricultura Americano, Bienestar Animal, Reglas Finales. 9 C.F.R. Partes 1-3, 1995).

El compuesto de prueba fue suministrado como un polvo soluble en agua. La solución de dosificación, administrada por sonda, fue suministrada empleando un buffer de citrato de 0.025 M (pH = 3 aprox.) preparado utilizando ácido cítrico anhidrico (0.4 g/ml) y citrato de sodio anhidrico (0.1 g/ml) como vehículo prueba. La solución de la dosis fue preparada a 0.5 mg/ml de tal manera que 1 ml fue administrado por kg de peso corporal. Siguiendo un periodo de aclimatación de 14 días (designado como días -14 a -1), durante el cual los animales prueba se evaluaron para ciertos criterios incluyendo la determinación del peso corporal y exámenes físicos, se efectuó un estudio de evaluación de 16 días.

El estudio consistió de un grupo de animales que contenían 5 perros. En los días 0 y 5 al 12, cada perro

139 ODF XSD

recibió la dosis solución, administrada como una sola dosis en el tiempo 0 en cada día de dosis a través de un tubo de alimentación. En seguida de lavó con 10 ml de agua para asegurar un total envío de la dosis solución. A cada animal

5 prueba se le permitió un acceso *ad libitum* de agua y alimento seco Pedigree Mealttime® (Kal Kan Pet Care, Vernon, CA) todos los días durante el estudio.

La reducción en el consumo alimenticio fue cuantificada pesando recipientes alimenticios individuales

10 cada día antes de la alimentación y al final del periodo de consumo de 24 horas. La diferencia entre la cantidad consumida anterior al día 0 y la cantidad consumida después de la administración

del compuesto, representa la reducción en el consumo

15 alimenticio atribuida al compuesto prueba.

En el protocolo de la determinación de la reducción del consumo alimenticio descrito antes, los compuestos [2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-yl-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifeni-2 carboxílico y

20 (2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-yl)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico redujeron el consumo alimenticio en perros en un 58 y un 30% respectivamente.

REIVINDICACIONES

48

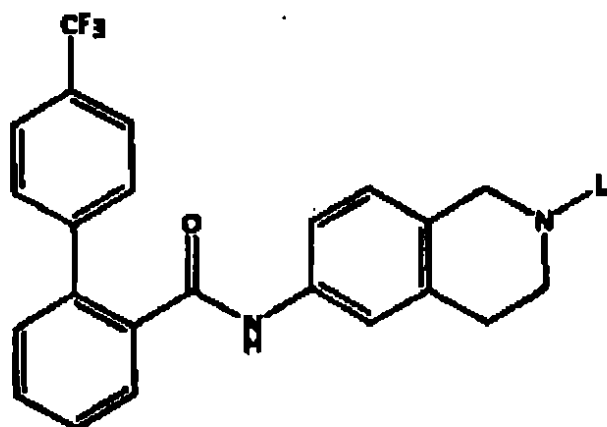
lejos 1-10, 15 método  
len 11-14 composición  
lejos 16 Kit

12X  
140

1. Un método para reducir el consumo alimenticio en un animal, el cual comprende administrar a un animal en necesidad de tal reducción, una cantidad reductora del consumo alimenticio de un inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales.

2. Un método según la reivindicación 1 en donde dicho inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(i) una compuesto de la formula (I)



(I)

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, en donde L representa:

267  
141

X-Y-Z, en donde:

X es una fracción seleccionada del grupo que consta de  $\text{CH}_2$ , CO, CS, ó  $\text{SO}_2$ ;

5 Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilenos alifáticos que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede ser monosustituido por hidroxilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) acilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), aciloxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), ó arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), NH, y O,  
10 siempre y cuando si X es  $\text{CH}_2$ , Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta de:

- (1) hidrógeno, halógeno, ciano,
- (2) hidroxilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  
15 acilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), tiofenilcarbonil, alcóxicarbonil ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  
(3) alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), dialquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  
arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ) alquilamino ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), siempre y cuando Y no sea O  
ni NH,
- (4) vinilo no sustituido, arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ),  
20 cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) y derivados benz fusionados del mismo,  
policicloalquilo ( $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ ), cicloalqueno ( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ),  
policicloalqueno ( $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ ),  
(5) ariloxilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), ariltio ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ )  
alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ) alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  
25 cicloalquiloxilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cicloalquenoiloxilo ( $\text{C}_4\text{-C}_8$ ),

56/142

(6) heterocíclico seleccionado del grupo que consta de radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados, en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a 14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde los anillos individuales de dichos radicales pueden ser independientemente saturados, parcialmente no saturados, o aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es seleccionado de los grupos (4) y (6),

en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o

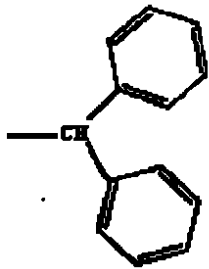
G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:

~~DD~~  
143

- (a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados
- 5 independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde los anillos individuales de dicho anillo heterocíclico pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener
- 10 opcionalmente desde 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),
- 15 perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)
- 20 y perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



~~77/~~  
144

(d) alquilo ( $C_2-C_{12}$ ) o perfluoroalquilo ( $C_2-C_{12}$ ) en donde cada uno de dicho alquilo ( $C_2-C_{12}$ ) y perfluoroalquilo ( $C_2-C_{12}$ ) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 substituyentes

5 seleccionados independientemente de:

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,  $-NR^1R^2$ ,  $-OCOR^3$ , alcoxilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), tioalcoxilo ( $C_1-C_4$ ) o perfluorotioalcoxilo ( $C_1-C_4$ ),

donde  $R^1$  y  $R^2$  en la definición de  $-NR^1R^2$  son cada uno  
10 seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo, fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ), alquilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxycarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_6$ ), perfluoroacilo ( $C_1-C_6$ ), aminocarbonilo,  
15 alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), di-alquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), di-perfluoroalquilaminosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), alquilosulfonilo ( $C_1-C_4$ ), y perfluoroalquilsulfonilo ( $C_1-C_4$ ),  
20

o donde  $R^1$  y  $R^2$ , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14  
25 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de

gb1  
145

oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo

heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4

substitutos seleccionados independientemente de halógeno,

hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,

5 fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo,

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-

C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-

10 alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y aciloxilo(C<sub>1</sub>-

C<sub>10</sub>),

donde R<sup>3</sup> en la definición de -OCOR<sup>3</sup> es seleccionado de  
-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

15 alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(2) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en

donde cada uno de dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y

cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4

substituyentes seleccionados independientemente de

20 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,

aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,

benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-

25 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

~~EDT~~  
146

perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y

(3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

(e) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ó cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en donde cada uno de dichos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminofulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-

~~266~~  
147

C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

5 perfluoroacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>); y

(f)  $-(CH_2)_nCOR^4$ , donde R<sup>4</sup> en la definición de -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>4</sup> es seleccionado de hidroxilo, fenilo, NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>,  
alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), y  
cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), donde n es un entero desde 1 a 4;

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-  
[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

15 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como  
2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-  
isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
del mismo; y

20 (iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-  
[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-  
il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida,  
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 3. Un método según la reivindicación 2 en donde  
dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de

transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto  
seleccionado entre:

57  
148

(2-butil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-amida del  
ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos  
5 del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de  
dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinilín-  
6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-  
carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales  
10 farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos  
hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-  
1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-  
trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
20 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales  
farmacéuticamente aceptables del mismo.

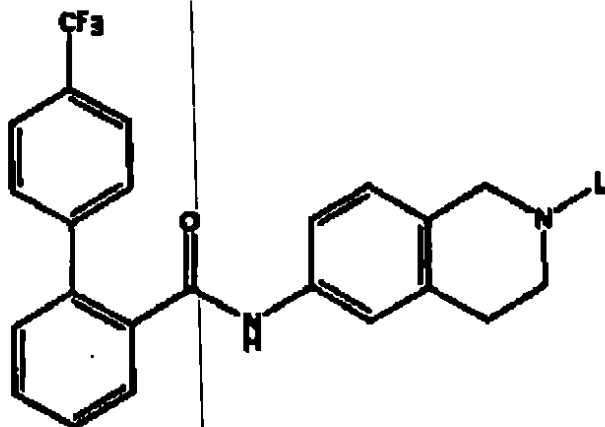
4. Un método para reducir el consumo alimenticio en  
un animal, el cual comprende administrar a un animal en  
25 necesidad de tal reducción, una cantidad reductora del  
consumo alimenticio de un inhibidor de la secreción de la

af)  
149

apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales, y una cantidad de un agente anti-obesidad.

- 5        5. Un método según la reivindicación 4 en donde dicho inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(i) un compuesto de la fórmula (I)



(I)

10

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, en donde L representa:

15 X-Y-Z, en donde:

X es una fracción seleccionada del grupo que consta de CH<sub>2</sub>, CO, CS, ó SO<sub>2</sub>;

150

Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilo alifático que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede ser monosustituido por hidroxilo, alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ).

5 acilo ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ), ó arilo ( $C_6-C_{10}$ ), NH, y O, siempre y cuando si X es  $CH_2$ , Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta de:

(1) hidrógeno, halógeno, ciano,

10 (2) hidroxilo, alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ), tiofenilcarbonil, alcóxicarbonil ( $C_1-C_{10}$ ),

(3) alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), dialquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), siempre y cuando Y no sea O ni NH,

15 (4) vinilo no sustituido, arilo ( $C_6-C_{10}$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y derivados benz fusionados del mismo, policicloalquilo ( $C_7-C_{10}$ ), cicloalqueno ( $C_4-C_8$ ), policicloalqueno ( $C_7-C_{10}$ ),

(5) ariloxilo ( $C_6-C_{10}$ ), ariltio ( $C_6-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{10}$ ) alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ),  
20 cicloalquiloxilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalquenoiloxilo ( $C_4-C_8$ ),

(6) heterociclilo seleccionado del grupo que consta de radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados, en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a  
25 14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente

28/159

seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde los anillos individuales de dichos radicales pueden ser independientemente saturados, parcialmente no saturados, o aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es

5 seleccionado de los grupos (4) y (6),

en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4 substituyentes independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,

10 fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>10</sub>) alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o

G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:

20

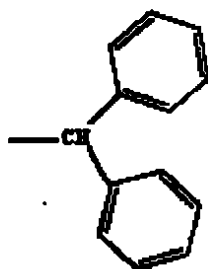
(a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados  
25 independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde los anillos individuales de dicho anillo

85/152

heterocíclico pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener opcionalmente desde 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

15 (b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



(d) alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o perfluoroalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) en donde cada uno de dicho alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y perfluoroalquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente de:

20

25/153

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo,  $-NR^1R^2$ ,  $-OCOR^3$ , alcoxilo( $C_1-C_4$ ), perfluoroalcoxilo( $C_1-C_4$ ), tioalcoxilo( $C_1-C_4$ ) o perfluorotioalcoxilo( $C_1-C_4$ ),

donde  $R^1$  y  $R^2$  en la definición de  $-NR^1R^2$  son cada uno

5 seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo, fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo( $C_3-C_8$ ), cicloalquenilo( $C_3-C_8$ ), alquilo( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo( $C_1-C_4$ ), alcoxycarbonilo( $C_1-C_{10}$ ), acilo( $C_1-C_6$ ), perfluoroacilo( $C_1-C_6$ ), aminocarbonilo,

10 alquilaminocarbonilo( $C_1-C_{10}$ ), di-alquilaminocarbonilo( $C_1-C_{10}$ ), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo( $C_1-C_4$ ), di-alquilaminosulfonilo( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilaminosulfonilo( $C_1-C_4$ ), di-perfluoroalquilaminosulfonilo( $C_1-C_4$ ), alquilosulfonilo( $C_1-C_4$ ), y perfluoroalquilsulfonilo( $C_1-C_4$ ),

15 o donde  $R^1$  y  $R^2$ , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado, parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14

20 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4 substitutos seleccionados independientemente de halógeno,

25 hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo,

IS/154

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-

5 alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y aciloxilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>),

donde R<sup>3</sup> en la definición de -OCOR<sup>3</sup> es seleccionado de  
-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

10 alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

(2) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en  
donde cada uno de dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y  
cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
substituyentes seleccionados independientemente de

15 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
20 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y

(3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente  
25 saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14  
átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico

05/15

incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados  
independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en  
donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente  
de 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de  
5 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcóxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

15 (e) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ó cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) en  
donde cada uno de dichos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y  
cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
sustituyentes seleccionados independientemente de  
halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
20 aminofulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
25 di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

~~ff~~  
156

perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ),

perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ); y

(f)  $-(CH_2)_nCOR^4$ , donde  $R^4$  en la definición de -

$(CH_2)_nCOR^4$  es seleccionado de hidroxilo, fenilo,  $NR^1R^2$ ,

5 alquilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxilo ( $C_1-C_4$ ),

perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), y

cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ), donde n es un entero desde 1 a 4;

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-

[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-

10 piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como

2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-

isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables

15 del mismo; y

(iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-

[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-

il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida,

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20

6. Un método según la reivindicación 5 en donde dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

25 (2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos

del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-

5 carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y

10 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
15 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. Un método según la reivindicación 4, en donde  
20 dicho agente anti-obesidad es seleccionado entre el grupo que consiste de un agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un  
25 agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona

*55/*  
*150*

estimulante de melanocitos, un agonista del receptor  
cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de  
melanina, leptina, un análogo de la leptina, un agonista  
del receptor de la leptina, un antagonista de la galanina,  
5 un inhibidor de la lipasa, un agonista de la bombesina, un  
antagonista del Neuropeptido-Y, un agente tiromimético, la  
dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un  
agonista o antagonista del receptor glucocorticoide, un  
antagonista del receptor de la orexina, un antagonista de  
10 la proteína ligadora de urocortina, un agonista del  
receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor neurotrófico  
ciliar, y un antagonista de la proteína humana relacionada  
con aguti.

15 8. Un método según la reivindicación 7, en donde  
dicho agente anti-obesidad es un compuesto seleccionado  
entre la sibutramina, orlistat, fenfluramina,  
dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina,  
leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-  
20 (2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-  
hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-  
aminopiridin-3-il]-2(R)-  
hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-  
aminopiridin-3-il]-2(R)-  
25 hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-

09/159

[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

9. Un método según la reivindicación 4 en donde  
5 dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de  
transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto  
seleccionado entre:

(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del  
ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos  
10 del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de  
dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-  
6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-  
carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales  
15 farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos  
hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-  
piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;  
20 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-  
1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables  
del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-  
trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-  
25 2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales  
farmacéuticamente aceptables del mismo; y dicho agente

197  
160

anti-obesidad es seleccionado entre el grupo que consiste de un agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un agonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, leptina, un análogo de la leptina, un agonista del receptor de la leptina, un antagonista de la galanina, un inhibidor de la lipasa, un agonista de la bombesina, un antagonista del Neuropeptido-Y, un agente tiromimético, la dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un agonista o antagonista del receptor glucocorticoide, un antagonista del receptor de la orexina, un antagonista de la proteína ligadora de urocortina, un agonista del receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor neurotrófico ciliar, y un antagonista de la proteína humana relacionada con aguti.

10. Un método según la reivindicación 9, en donde dicho agente anti-obesidad es un compuesto seleccionado entre la sibutramina, orlistat, fenfluramina, dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina, leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido (4-[2-

29/

161

(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-

5 aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-

[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

—

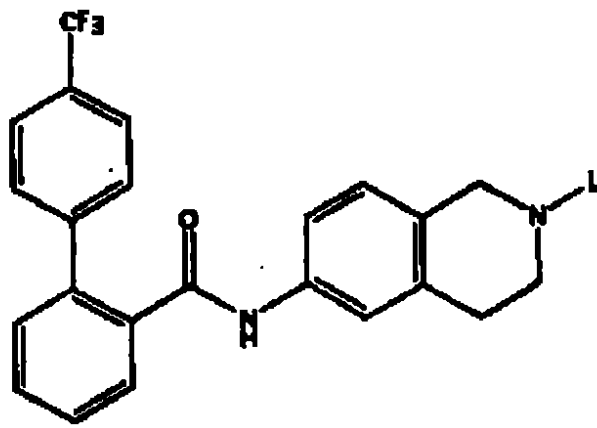
10 11. Una composición farmacéutica que comprende  
cantidades de un inhibidor de la secreción de la  
apolipoproteína B/proteína de transferencia de  
triglicéridos microsomales, y un agente anti-obesidad.

15 12. Una composición según la reivindicación 11 que  
además comprende un transportador, vehículo o diluyente  
farmacéuticamente aceptable.

20 13. Una composición según la reivindicación 11 en  
donde dicho inhibidor de la secreción de la apolipoproteína  
B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales  
es un compuesto seleccionado entre:

(i) una compuesto de la formula (I)

297  
162



(I)

los estereoisómeros e hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, estereoisómeros e hidratos, en donde L representa:

5

X-Y-Z, en donde:

X es una fracción seleccionada del grupo que consta de  $\text{CH}_2$ , CO, CS, ó  $\text{SO}_2$ ;

10

Y es una fracción seleccionada del grupo que consta de un enlace directo, radicales de hidrocarbilo alifático que tienen hasta 20 átomos de carbono, cuyo radical puede ser monosustituido por hidroxilo, alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) acilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), aciloxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), ó arilo ( $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ), NH, y O,

15

siempre y cuando sí X es  $\text{CH}_2$ , Y es un enlace directo; y

Z es una fracción seleccionada del grupo que consta de:

(1) hidrógeno, halógeno, ciano,

b97  
163

(2) hidroxilo, alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tiofenilcarbonil, alcoxycarbonil(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

(3) alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), dialquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), siempre y cuando Y no sea O  
5 ni NH,

(4) vinilo no substituido, arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>),  
cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y derivados benz fusionados del mismo,  
policicloalquilo(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>), cicloalquenilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>),  
policicloalquenilo(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>),

10 (5) ariloxilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), ariltio(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-  
C<sub>10</sub>)alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
cicloalquiloxilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalqueniloxilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>),

(6) heterocíclico seleccionado del grupo que consta de  
radicales monocíclicos y radicales policíclicos fusionados,  
15 en donde dichos radicales contienen un total de desde 1 a  
14 átomos cíclicos, en donde dichos radicales contienen un  
total desde 1 a 4 heteroátomos cíclicos independientemente  
seleccionados de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y en donde  
los anillos individuales de dichos radicales pueden ser  
20 independientemente saturados, parcialmente no saturados, o  
aromáticos, siempre y cuando si X es CH<sub>2</sub>, Z es H o es  
seleccionado de los grupos (4) y (6),

en donde, cuando Z contiene uno o más anillos, dichos  
anillos pueden cada uno independientemente llevar 0 a 4  
25 substituyentes independientemente seleccionados de halo,  
hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,

164

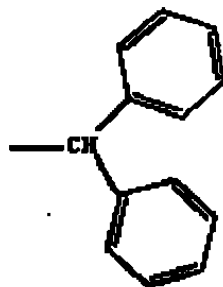
- fenilo, fenoxilo, feniltio, halofeniltio, bencilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y pirrolinilo; o
- 10 G, cuando G es seleccionado del grupo que consta de:
- (a) un fenilo o anillo heterocíclico en donde dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14 átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en donde los anillos individuales de dicho anillo heterocíclico pueden ser independientemente saturados, parcialmente saturados o aromáticos, y en donde cada uno de dicho fenilo o anillos heterocíclicos puede tener opcionalmente desde 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

094  
165

alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroacilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

(b) -CH<sub>2</sub>CN,

(c)



(d) alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) o perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) en donde cada uno de dicho alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) y perfluoroalquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) es substituido opcionalmente con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente de:

(1) fenilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -OCOR<sup>3</sup>, alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tioalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o perfluorotioalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> en la definición de -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> son cada uno seleccionados independientemente de hidrógeno, formilo, fenilo, bencilo, benzoilo, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), perfluoroacilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-

497  
166

C<sub>10</sub>), aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
alquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
perfluoroalquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), di-  
perfluoroalquilaminosulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilosulfonilo(C<sub>1</sub>-  
5 C<sub>4</sub>), y perfluoroalquilsulfonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

o donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, tomados juntos con el átomo de  
nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado,  
parcialmente saturado o aromático heterocíclico, en donde  
dicho anillo heterocíclico contiene un total de 3 a 14

10 átomos cíclicos e incorpora opcionalmente 1 a 4  
heteroátomos cíclicos seleccionados independientemente de  
oxígeno, nitrógeno y azufre, en donde dicho anillo  
heterocíclico puede tener opcionalmente de 1 a 4  
substitutos seleccionados independientemente de halógeno,  
15 hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, aminosulfonilo,  
fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo, benzoilo, benciloxilo,  
alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxicarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-  
20 C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), di-  
alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y aciloxilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>),

donde R<sup>3</sup> en la definición de -OCOR<sup>3</sup> es seleccionado de

25 -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, fenilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

297  
167

(2) cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>). en

donde cada uno de dicho cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y

cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) pueden tener opcionalmente de 1 a 4

substituyentes seleccionados independientemente de

5 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,

aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,

benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

alcoxycarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-

10 C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

di-alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), acilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

perfluoroacilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), aciloxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), y

(3) un anillo heterocíclico saturado, parcialmente

15 saturado, o aromático que contiene un total de 3 a 14

átomos cíclicos, en donde dicho anillo heterocíclico

incorpora un total de 1 a 4 heteroátomos seleccionados

independientemente de oxígeno, nitrógeno, y azufre, en

donde dicho anillo heterocíclico puede tener opcionalmente

20 de 1 a 4 substituyentes seleccionados independientemente de

halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,

aminosulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,

benzoilo, benciloxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalquilo(C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), perfluoroalcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 alcoxibarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquiltio(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilamino(C<sub>1</sub>-

C<sub>10</sub>), di-alquilamino(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alquilaminocarbonilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),

597  
168

di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ );

5 (e) cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ó cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) en  
donde cada uno de dichos cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) y  
cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ) pueden tener opcionalmente de 1 a 4  
substituyentes seleccionados independientemente de  
halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo,  
10 aminofulfonilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, bencilo,  
benzoilo, benciloxilo, alquilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ),  
alcoxilo ( $C_1-C_{10}$ ), perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ),  
alcoxicarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), alquiltio ( $C_1-C_{10}$ ), alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
di-alquilamino ( $C_1-C_{10}$ ), alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
15 di-alquilaminocarbonilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilo ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilo ( $C_1-C_{10}$ ), acilamino ( $C_1-C_{10}$ ),  
perfluoroacilamino ( $C_1-C_{10}$ ), aciloxilo ( $C_1-C_{10}$ ); y

(f)  $-(CH_2)_nCOR^4$ , donde  $R^4$  en la definición de  $-(CH_2)_nCOR^4$  es seleccionado de hidroxilo, fenilo,  $NR^1R^2$ ,  
20 alquilo ( $C_1-C_4$ ), perfluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxilo ( $C_1-C_4$ ),  
perfluoroalcoxilo ( $C_1-C_4$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), y  
cicloalquenilo ( $C_3-C_8$ ), donde n es un entero desde 1 a 4;

(ii) el compuesto BMS-197636, también conocido como 9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y  
25 las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

OF  
169

(iii) el compuesto BMS-200150, también conocido como 2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

5 (iv) el compuesto BMS-201038, también conocido como 9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

y dicho agente anti-obesidad es seleccionado entre el

10 grupo que consiste de un agonista del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico, un agonista de la colecistoquinina-A, un inhibidor de la recaptación de monoaminas, un agente simpatomimético, un agente serotoninérgico, un agonista de la dopamina, un agonista o mimético del receptor de la

15 hormona estimulante de melanocitos, un análogo del receptor de la hormona estimulante de melanocitos, un agonista del receptor cannabinoide, un antagonista de la hormona concentradora de melanina, leptina, un análogo de la leptina, un agonista del receptor de la leptina, un

20 antagonista de la galanina, un inhibidor de la lipasa, un agonista de la bombesina, un antagonista del Neuropeptido-Y, un agente tiromimético, la dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, un agonista o antagonista del receptor glucocorticoide, un antagonista del receptor de la orexina,

25 un antagonista de la proteína ligadora de urocortina, un agonista del receptor de peptido-1 tipo glucagon, un factor

neurotrófico ciliar, y un antagonista de la proteína humana relacionada con aguti.

170

14. Una composición según la reivindicación 13, en donde dicho inhibidor de la secreción de apo B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales es un compuesto seleccionado entre:

(2-butil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

[2-(2-acetilaminoetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-6-il]-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico, los hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, y dichos hidratos;

9-[4-[4-(2,3-dihidro-1-oxo-1H-isoindol-2-il)-1-piperidinil]butil]-N-propil-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

2-[1-(3,3-difenilpropil)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

9-[4-(4-[2-(4-trifluorometilfenil)benzoilamino]piperidin-1-il)butil]-N-2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y

~~261~~  
171

dicho agente anti-obesidad es un compuesto

seleccionado entre la sibutramina, orlistat, fenfluramina, dexfenfluramina, bromocriptina, fentermina, efedrina,

leptina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, ácido {4-[2-

5 (2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}acético, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenil}benzoico, ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

10 hidroxietilamino)etoxi]fenil}propionico, y ácido {4-[2-(2-[6-aminopiridin-3-il]-2(R)-

hidroxietilamino)etoxi]fenoxi}acético.

15. Un método para reducir el consumo alimenticio en

15 un animal, el cual comprende administrar a un animal en necesidad de tal reducción, una cantidad efectiva reductora del consumo alimenticio de una composición de la reivindicación 11.

20 16. Un kit el cual comprende una cantidad de un

inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína

de transferencia de triglicéridos microsomales y un

portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable

en una primera forma de dosificación unitaria; una cantidad

25 de un agente anti-obesidad y un portador, vehículo o

diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

ET  
172

RESUMENb6j  
173

El invento se relaciona con métodos y composiciones farmacéuticas útiles en reducir el consumo alimenticio en un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía, utilizando un inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéricos microsomales. El invento preferiblemente se relaciona con métodos y composiciones farmacéuticas útiles en reducir el consumo alimenticio en un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un sujeto humano o un animal de compañía, utilizando un inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéricos microsomales, y un agente anti-obesidad. El invento además proporciona un kit el cual comprende una cantidad de un inhibidor de la secreción de la apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéricos microsomales y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria; una cantidad de un agente anti-obesidad y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria; y un recipiente.

Nota

los folios

175 Tarjeta archivo temático

176 " " propietarios

fueron retirados para archivar.

Noviembre 24, 2000

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISI**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00083607 00000000

Folios: 177

Fecha (AMD): 2000-11-02 18:08:41

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**PATENTE DE INVENCION** ☒

- Nombre e identificación del Solicitante 1 ☐
- Nombre e identificación del Inventor 1 ☐
- Título o nombre de la Invención 1 ☐
- Descripción 101 ☐
- Reivindicaciones 48 ☐
- Resumen 81 ☐
- Comprobante de Pago 3 ☐
- Poder, cuando proceda A ☐
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente ☐
- Firma del solicitante o apoderado ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐
- Poder, cuando proceda ☐
- Firma del solicitante o apoderado ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

  
Firma Responsable

Fecha: \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21-23-4  
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Industria y Comercio

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES** INTENDENCIA  
**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

**EXPEDIENTE 00-83607**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

**OBSERVACIONES:**

\* Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 7 de Noviembre del 2000

**EXAMINADOR JURIDICO.**

202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21  
Fax: 281 31 25  
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES****PRIMER EXAMEN DE FORMA****CONCEPTO TECNICO****EXPEDIENTE****IPC**1961  
00 083.607  
A 61 K 31/445 // 31/16.

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,  
Noviembre 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES  
 202007

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**EXPEDIENTE 00-83607**

**AUTO 3928**

### DISPONE

**ARTICULO PRIMERO:** Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

**ARTICULO SEGUNDO:** Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

**28 NOV. 2000**

Dado en Bogotá D.C., a los \_\_\_\_\_

**EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

Bogotá D.C.,

notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

**VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**

**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_**

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA**

**202022**

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21  
Fax: 281 31 25  
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia