



00 83834

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

EE.UU. :

Departamento o Estado

New Jersey

Dirección

201 Tabor Road

Ciudad

Morris Plains

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio

Transv. 6 No. 27-10 Pent-House

Ciudad

Bogotá

Teléfono

3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(71) Nombre del Inventor(es)

Bocan, Thomas Michael Andrew.

Identificación

Ciudadano de EE.UU.

Dirección

4954 High Meadow Lane, Michigan 48103, EE.UU.

Ciudad

Ann Arbor.

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención "PREVENCION DE RUPTURA DE PLACA POR INHIBIDORES ACAT"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒

UNIONISTA ☐

(33) País

EE.UU

(32) Fecha

NOVIEMBRE 05/1999

(31) No. Solicitud 60/163.814

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☒ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

(31) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/16.



00 83934

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio EE.UU. :

Departamento o Estado New Jersey

Dirección 201 Tabor Road

Ciudad Morris Plains Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio Transv. 6 No. 27-10 Pent-House

Ciudad Bogotá Teléfono 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) Bocan, Thomas Michael Andrew.

Identificación Ciudadano de EE.UU.

Dirección 4954 High Meadow Lane, Michigan 48103, EE.UU.

Ciudad Ann Arbor. Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "PREVENCION DE RUPTURA DE PLACA POR INHIBIDORES ACAT"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐

(33) País EE.UU (32) Fecha NOVIEMBRE 05/1999 (31) No. Solicitud 60/163.814

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/16.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

Esta invención es la administración de un inhibidor ACAT para prevenir la acumulación de monocito-macrófago y la expresión MMP en las lesiones ateroscleróticas. Además, esta invención se relaciona con métodos para inhibir la desestabilización y/o ruptura de placas ateroscleróticas y el tratamiento de la angina inestable.

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 (Protocolo No. 17877 Octubre 22/1997)	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina: SI	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada 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 cms y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

1)

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

CC. 3'792.584-Cartagena

T.P.No. 59.363

FUENTE NORMATIVA DE RECIPROCIDAD

Con fundamento jurídico en el artículo 12 de la Decisión 344 de la C.A.C y el artículo 4, literal f, del Decreto 117/94, en lo que hace referencia a la Fuente Normativa de reciprocidad se basa en:

- a) – Artículo 4 del Convenio de París aprobado mediante Ley 178 de 1994 y declarado exequible por la Corte Constitucional en sentencia del 18 de Enero de 1996.

De conformidad con el artículo 12 de la Decisión 344 de C.A.C.; la prioridad debe reconocerse a las solicitudes de patente provenientes de un país que conceda un trato recíproco a solicitudes provenientes de los países miembros del Acuerdo de Cartagena.

Si por el artículo 4.A.1 del Convenio de París, los Estados Unidos debe reconocer el derecho de prioridad a solicitudes de patente provenientes de países del Acuerdo de Cartagena y miembros del Convenio de París; Colombia debe reconocer reciprocidad a una solicitud de Patente estadounidense presentada en Colombia según lo establecido en el artículo 12 de la Decisión 344 de la C.A.C.

De acuerdo a lo anterior las solicitudes de Patente de Invención procedentes de un país que conceda un trato recíproco, en este caso los Estados Unidos de América, pueden ser objeto del denominado derecho de Prioridad.

b).- Cito además, como fuente normativa de reciprocidad, en lo referente a prioridad de patentes de Invención, el Acuerdo por el cual se establece la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE COMERCIO (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de abril de 1994, y sus acuerdos multilaterales anexos ADPIC (TRIP'S por sus siglas en Inglés). "Acuerdo Sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio". Aprobado mediante la Ley 170 de 1994, declarado exequible mediante sentencia de la Corte Constitucional del 28 de Marzo de 1995, y cuyo canje de ratificación fue depositado el 31 de Marzo de 1995 para su entrada en vigencia el 30 de abril de 1995, en concordancia (La ley 170 de 1994) con el artículo 4 del Convenio de París.

El Artículo 2 ordinal 1 del Anexo 1c de ADPIC (TRIP'S), del Acuerdo, establece "Los miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el 19 del Convenio de París (1967)" por lo tanto deberá aplicarse entre Colombia y Estados Unidos de América como miembros de ADPIC (TRIP'S). Lo mencionado en el Artículo 4.A.1 del Convenio de París (uno de los artículos de obligatorio cumplimiento bajo ADPIC), donde se establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida por los países miembros.

Quedando establecidas dos de las fuentes normativas de reciprocidad, respetuosamente le solicito a ese Despacho conceder para la solicitud de patente adjunta la fecha de prioridad reivindicada.

2010/

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 9761995 000100 Folios : 1
Fecha (MM/AA): 1997-11-19 09:44:23
Trámite : 015 PROTOCOLOS 034 RESPUESTA
Dependencia: 0010 DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Santafé de Bogotá D.C.,

Doctor (a)
RODRIGUEZ MADRID RODOLFO
CRA. 7 # 17-64 OF. 903
BOGOTA

REF: No. RADICACION 97 61995 0000 00
Trámite : 015 PROTOCOLOS
Actuación : 034 RESPUESTA

PODERDANTE: WARNER-LAMBERT COMPANY

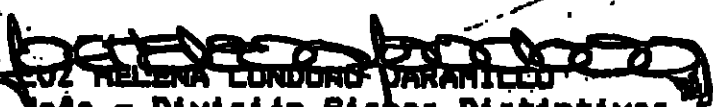
FECHA OTORGAMIENTO: 22/10/1997

NUMERO PROTOCOLO : 17877

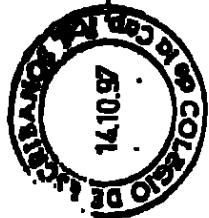
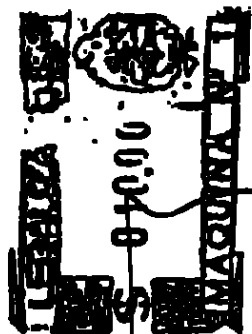
Apreciado(a) doctor(a) :

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que éste ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el numero arriba indicado

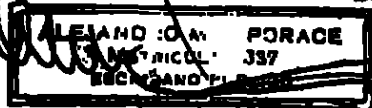
Hasta una próxima oportunidad,


Jefe - División Signos Distintivos

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 8° y 10°
Commutador 334 1221-2-3-4
Fax 221 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia



COLEGIO DE ESCRIBANOS



TESTIMONIO

B 008877044

FOLIO 1418.- PRIMER TESTIMONIO.

1 ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS VEINTITRES..- En la Ciudad de
2 Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a diez de
3 octubre de mil novecientos noventa y siete, ante mi, Es-
4 cribano Autorizante, titular del Registro Notarial número
5 1331, COMPARCECE el Doctor Daniel BOYIA, argentino, casa-
6 do, mayor de edad, L.E. número 4.526.965, domiciliado en
7 Avenida Leandro N. Alem 651, 5º piso, de esta Ciudad; per-
8 sona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DI-
9 CE: I.- Que por escritura del 14 de octubre de 1996, pasa-
10 da al folio 1742 del Protocolo del Registro 1586 de esta
11 Ciudad, a cargo del Escribano A. Chacra Larrory, la que en
12 su original tengo a la vista y en fotocopia debidamente
13 autenticada, obra agregada al folio 1510 del Protocolo co-
14 rriente de este Registro, se protocolizó un Poder otorgado
15 por "WARNER-LAMBERT COMPANY", con domicilio en 201 Tabor
16 Road, Morris Plains, New Jersey 07950, U.S.A.; a su fa-
17 vor.- II.- Que viene por la presente a SUSTITUIR el citado
18 mandato, reservándose para sí las facultades, a favor de
19 RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" y/o Rodolfo RODRIGUEZ MADRID y/o
20 Carlos Julio BUITRAGO BARZON y/o Marina RODRIGUEZ MADRID
21 con domicilio en Carrera 7a., N° 17-64, Of. 903, Santa Fe
22 de Bogotá, D.C., Colombia; para actuar en dicho país, con
23 las siguientes facultades: "..... poder amplio y suficien-
24 te para recabar de las autoridades nacionales que corres-



B 008877044

ponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la ob-
tención de Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus reno-
vaciones y realizar todos los trámites conducentes para
proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto los
faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales,
administrativas y/o judiciales, todos los trámites neces-
arios a los objetos indicados; presentar solicitudes, ale-
gatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de-
sistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transfe-
rencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros
valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; fir-
mar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas;
para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer
cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales,
judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como
demandado, para proteger los intereses del mandante, con
facultad de substituir este instrumento y revocar tal
substitución.- Se deja constancia que las facultades enu-
meradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y
no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo
motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer
sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la
ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuen-
cia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón
de la legislación que en el futuro se promulgue...." LO



ASOCIACION NOTARIAL



6

TESTIMONIO

B 008877045

TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresé, otorgó, aceptó y firmó el compareciente por ante mí, en prueba de conformidad, de lo que doy fe.- SIGUE UNA FIRMA.- Está mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mí, ALEJANDRO MARIA LIPORACE, titular del Registro 1331 de esta Ciudad, al folio 1618 del Protocolo del año en curso de este Registro a mi cargo y al que me remito, doy fe.- PARA LOS APODERADOS expido este **PRIMER TESTIMONIO** en dos fojas de Actuación Notarial números B 008877044 y B 008877045, las que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento, CONSTE.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
MATRICULA 2637
ESCRIBANO PUBLICO



LEGALIZACION



7

20 11 19 13 12

62104000

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Capital Federal, República Argentina,
en virtud de las facultades que le confieren las Leyes vigentes, LEGALIZA la firma
y el sello del escribano don ALEJANDRO MARIA LIPORACE
obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo
el N° 002799628..... Serie L. La presente legalización no juzga sobre
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Marzo 14 de octubre de 1997



gilly
ELENA VALENTINIS DE FAJLA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
EX CONSEJERA LEGALIZADORA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

275750

CON LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

97 OCT 21 PM 12 38

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.
ESTE DOCUMENTO CARECE
DE VALOR SIN EL TICKET
DE MAQUINA ADHERIDO

MINIST. DE RR.EE.
COM. INT. Y CULTO
LEGALIZACIONES

14/10/97 0000000

CER. VARIOS 34.00
CAJA



HABILITADO

El Departamento Legalizaciones de la Cancillería
Argentina, certifica que la firma que aparece
en este documento y la que aparece en el ticket
son de una misma persona.

similitud con la que obra en nuestro registro.

Prof. ELBA A. STAFFERI
DEPARTAMENTO LEGALIZACIONES

5 OCT 1997

Miguel Muñoz Paladines
Primer Secretario
Encargado Funciones Consulares

IMPORTE: US\$ 2/-

PREVENCIÓN DE RUPTURA DE PLACA POR INHIBIDORES ACAT

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Los compuestos que inhiben la acil-coenzima A:aciltransferasa colesterol se conocen como inhibidores ACAT. Ciertos inhibidores ACAT y los métodos para su preparación se enseñan en la Patente de los Estados Unidos 5.491.172 y su divisional 5.633.287, que se incorporan en la presente a modo de referencia. El uso de los compuestos enseñados es el tratamiento de la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

La Patente de los Estados Unidos 5.441.975 enseña los inhibidores ACAT, especialmente N-[2,6-Bis(1-metiletíl)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida. Esta y otras Patentes de los Estados Unidos en la misma familia de patentes - 5.646.170; 5.693.657 y 5.366.987- se incorporan en la presente a modo de referencia. El uso de los compuestos es el tratamiento de la hipercolesterolemia y la aterosclerosis.

La PCT/US99/13948 presentada el 18 de junio de 1999 enseña la coadministración de inhibidores ACAT y MMP para la reducción de los componentes macrófagos y de la célula del músculo liso de las lesiones ateroscleróticas. La solicitud de patente se incorpora en la presente a modo de referencia.

La solicitud enseña métodos para evitar la ruptura de la placa y promover la regresión de la lesión.

Ninguna de estas referencias revela el uso de un inhibidor ACAT sólo para reducir la acumulación monocito-macrófago y la expresión MMP en las placas ateroscleróticas.

Un proceso integral en la patogénesis de la aterosclerosis es el enriquecimiento del éster de colesteroilo (CE) de la pared arterial. El enriquecimiento del éster de colesteroilo puede ocurrir por influjo pasivo y deposición extracelular de lipoproteínas plasmáticas, metabolismo celular activo y almacenamiento intracelular activo. En el hombre, el contenido CE arterial aumenta de aproximadamente 2% a 50% de lípido vascular total por encima de los 70 años (Small D., Arteriosclerosis, 1988;8:103-129) con un cambio en la relación oleato /linoleato de colesteroilo de 0,8 a 2,9 (Smith E.B., Evans P.H. y Downham M.D., J. Atheroscler. Res., 1967;7:171-186). El cambio en el modelo ácido graso es un reflejo de un cambio en las cantidades relativas de CE derivado de lipoproteína, linoleato de colesteroilo y oleato de colesteroilo derivado de ACAT (Smith E.B., Evans P.H. y Downham M.D., J. Atheroscler. Res., 1967;7:171-186). Brown y Goldstein han demostrado que en el modelo de compartimento 2 del éster de colesteroilo que cicla en el macrófago, el linoleato de colesteroilo derivado de la lipoproteína se hidroliza y el

colesterol libre se reesterifica con oleoil-CoA por ACAT para formar gotitas lípidas enriquecidas con oleato de colesterilo intracelular (Brown M.S. y Goldstein J.L., Ann. Rev. Biochem., 1983;52:223-261). De manera concomitante con los cambios en el contenido de CE y modelo acilo graso se encuentra el influjo de monocito-macrófagos y las células del músculo liso (Haust M.D. en: Moore S., ed., Lesión Vascular y Aterosclerosis, New York: Marcel Dekker, 1981;1-23). De este modo, bajo condiciones de excesiva acumulación de colesterol en la pared vascular, acil-CoA:colesterol-O-aciltransferasa (ACAT), una enzima primaria responsable por la esterificación de colesterol, parece responsable de la generación del distintivo de la aterosclerosis, a saber, la célula de espuma monocito-macrófago.

Dada la participación de ACAT en el desarrollo de la lesión aterosclerótica y la formación de célula de espuma macrófaga, los inhibidores ACAT han sido evaluados para determinar su actividad antiaterosclerótica. Dichos agentes han demostrado reducir efectivamente el desarrollo de la lesión en diversos grados. Sin embargo, en casi todos los estudios la interpretación de los datos se confundieron por los cambios en el colesterol total plasmático [(i) Krause B.R. y Bocan T.M.A., en: Ruffollo R.R. y Hollinger M.A., eds. Inflamación: Mediadores y Vías, 1995;173-198 (ii) Krause B.R.,

Sliskovic D.R. y Bocan T.M.A., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1995;4:353-387 (iii) Roth B.D., Drug Discovery Today, 1998;3:19-25 (iv) Bocan T.M.A. Curr. Pharm. Design, 1998;4:39-53]. Cuando los niveles de colesterol total plasmático no fueron alterados por la administración de la droga y se alcanzaron los niveles sistémicos de la droga, se observaron notables reducciones en la magnitud de la lesión, el enriquecimiento del éster de colesterilo y la participación de la célula de espuma macrófaga (Bocan B.R., Arterioscler. Thromb., 1991;11:1830-1843).

En los estudios citados anteriormente, se administraron los diversos inhibidores ACAT en una dieta que contiene colesterol, y demostró limitar el desarrollo de la línea grasa enriquecida con macrófagos o lesiones fibroespuma. En contraste con los estudios previos de animales alimentados con colesterol, se ha evaluado el efecto del inhibidor ACAT, [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil-2-6-bis(1-metiletil)fenil éster] del ácido sulfámico, (de aquí en adelante Avasimibe) en un modelo en el que se desarrollan lesiones avanzadas tipo placa fibrosas. Para desarrollar lesiones ateroscleróticas avanzadas y limitar el efecto de la disminución del colesterol plasmático en cambios en puntos finales de la lesión, los conejos se cambiaron de una dieta colesterol/grasa a una dieta alimentos/grasa antes de la

administración de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster] del ácido sulfámico. Los estudios previos indican que, en los conejos, la reducciones en los niveles de colesterol plasmático tienden a resultar en un avance de lesiones ateroscleróticas más que en la regresión de la aterosclerosis [(i) Constantinides P., Booth J. y Carlson G., Arch. Pathol., 1960;70:80-92 (ii) Constantinides P., J. Atheroscler. Res., 1961;1:374-385].

Las células de espuma monocito-macrófago se han implicado recientemente en la desestabilización y ruptura de la lesión aterosclerótica (Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoerfer R., Clark S. y Libbi P., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1995;92:402-406). Con el desarrollo de la lesión aterosclerótica hay un aumento en la expresión de metaloproteinasa de matriz (MMP-1, MMP-3, MMP-7 y MMP-9 [(i) Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S. y Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1995;92:402-406 (ii) Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. y Libby P., J. Clin. Invest., 1994;94:2493-2503 (iii) Nikkari S.T., O'Brien K.D., Ferguson M., Hatsukami T., Welgus H.G., Alpers C.E., y Clowes A.W., Circulation, 1995;92:1398-1408 (iv) Halpert I., Sires U.I., Roby J.D., Potter-Perigo S., Wight T.N., Shapiro S.D., Welgus H.G., Wickline S.A., y Parks W.C., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1996;93:9748-9753 (v) Brown D.L., Hibbs

M.S., Kearney M., Loushin C., e Isner J.M., Circulation, 1995;91:2125-2131]. Específicamente, MMP-1 y MMP-7 se han identificado en la regiones ricas en macrófagos de las lesiones carótidas humanas [(i) Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S. y Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1995;92:402-406 (ii) Nikkari S.T., O'Brien K.D., Ferguson M., Hatsukami T., Welgus H.G., Alpers C.E. y Clowes A.W., Circulation, 1995;92:1398-1408]. MMP-9 se ha visto en muestras de aterectomía de individuos con angina inestable (Brown D.L., Hibbs M.S., Kearney M., Loushin C. e Isner J.M., Circulation, 1995;91:2125-2131) y asociado con regiones ricas en macrófagos de lesiones obtenidas en cirugía o autopsia [(i) Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S. y Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. Estados Unidos, 1995;92:402-406 (ii) Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. y Libby P., J. Clin. Invest., 1994;94:2493-2503]. Además, los MMP han demostrado ser catalíticamente activos cuando se evaluaron por zimografía de gelatina o caseína y tanto la actividad gelatinolítica como la caseinolítica se había localizado en los hombros de las lesiones ateroscleróticas en áreas de acumulación monocito-macrófago (Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. y Libby P., J. Clin. Invest., 1994;94:2493-2503).

Actualmente, se ha descubierto un resultado sorprendente. La administración de un inhibidor ACAT sólo es suficiente para reducir la acumulación monocito-macrófago en lesiones ateroscleróticas en mamíferos alimentados normalmente. Un resultado adicional sorprendente y beneficioso de la invención reside en que la administración de un ACAT sólo es suficiente para reducir la expresión MMP en lesiones ateroscleróticas en ausencia de un inhibidor MMP.

Esta invención proporciona métodos de tratamiento de la aterosclerosis en un mamífero, particularmente un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor ACAT suficiente para inhibir la acumulación de monocito-macrófagos y reducir la expresión de metaloproteinasas de matriz en lesiones ateroscleróticas.

Además, la invención proporciona métodos para evitar la desestabilización y/o ruptura de lesiones ateroscleróticas o placas.

Aún de manera adicional, la invención proporciona un método para tratar la angina inestable.

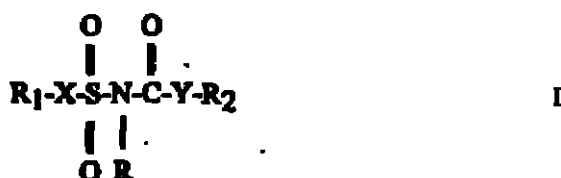
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos para tratar la aterosclerosis que comprende la administración de un inhibidor

ACAT. Más particularmente, la invención proporciona métodos para inhibir la acumulación de monocito-macrófagos en lesiones ateroscleróticas en un mamífero, particularmente un humano, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor ACAT. La invención también proporciona métodos para evitar la desestabilización y/o ruptura de lesiones ateroscleróticas o placas.

Se revelan ciertos inhibidores ACAT adecuados para administración y sus composiciones farmacéuticas.

La presente invención se relaciona con métodos nuevos de uso de un inhibidor ACAT. Además, la presente invención se relaciona con métodos de uso de compuestos de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma donde:

X e Y se seleccionan de oxígeno, azufre y (CR'R'') donde n es un número entero de 1 a 4 y R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, hidroxí, aciloxi de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo opcionalmente sustituido o R' y R'' juntos forman un cicloalquilo de C₃-C₁₀ o un carbonilo;

R es hidrógeno, un alquilo recto o ramificado o de 1 a 8 átomos de carbono o bencilo;

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de

(a) fenilo o fenoxi cada uno es no sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de

fenilo,

un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado;

fenoxi,

hidroxí,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

trifluorometilo,

-COOH,

-COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado,

-(CH₂)_pNR₃R₄ donde p es cero o 1 y cada uno de R₃ y R₄ se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

- (b) 1- o 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- fenilo,
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado,
- un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado;
- hidroxi,
- fenoxi,
- flúor,
- cloro,
- bromo,
- nitro,
- trifluorometilo,
- COOH,
- COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado,
- $-(CH_2)_pNR_3R_4$ donde p, R_3 y R_4 tienen los significados definidos anteriormente;
- (c) arilaquilo;
- (d) una cadena alquilo recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y que es saturada o contiene de 1 a 3 enlaces dobles;

o

(e) adamantilo o un grupo cicloalquilo donde el grupo funcional cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos de la presente invención son los de la Fórmula I:

donde R_1 es fenilo o es fenilo disustituido en las posiciones 2,6-,

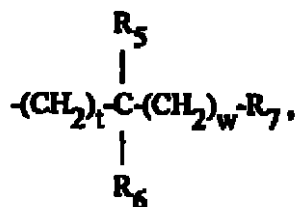
donde R_2 es fenilo o es fenilo disustituido en las posiciones 2,6-,

donde cada R_1 y R_2 es fenilo,

donde cada fenilo está disustituido en la posición 2,6-

donde R_1 es fenilo disustituido en las posiciones 2,6- y R_2 es fenilo trisustituido en las posiciones 2,4,6-,

donde R_1 es 2,6-bis(1-metiletil)fenil y R_2 es 2,6-bis(1-metiletil)fenil o 2,4,6-tris(1-metiletil)fenil, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de un fenilo sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 5; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R_5 es hidrógeno, R_6 se puede seleccionar de los grupos definidos para

R_7 ; y R_7 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalquilo}$, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$ donde el fenilo p sustituido, R_3 y R_4 tienen los significados definidos anteriormente.

Otra realización preferida son los compuestos de Fórmula I donde:

X es oxígeno, azufre o $(\text{CR}'\text{R}'')_n$;

Y es oxígeno, azufre o $(\text{CR}'\text{R}'')_n$, con la condición de que al menos uno de X o Y sea $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ donde n es un número entero de 1 a 4 y R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo recto o ramificado de 1 a 6 carbonos, fenilo opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxí, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, aciloxi de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ o R' y R'' se toman juntos con el átomo de carbono al que se unen para formar un grupo carbonilo o cicloalquilo de 3 a 10 carbonos;

R es hidrógeno;

R_1 es fenilo opcionalmente sustituido, alquilo recto o ramificado de 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;

R_2 es fenilo opcionalmente sustituido, alquilo recto o ramificado de 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10

átomos de carbono, fenoxi opcionalmente sustituido; con la condición de que R_1 sea fenoxi opcionalmente sustituido sólo si X es $(CR'R'')_n$ y R_2 es fenoxi opcionalmente sustituido sólo si Y es $(CR'R'')_n$, y con la condición adicional de que al menos una de R_1 y R_2 sea fenilo o fenoxi opcionalmente sustituido.

Otra realización preferida son los compuestos de Fórmula I donde:

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de fenilo sustituido, alquilo recto o ramificado de 4 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono o fenoxi sustituido;

X es oxígeno;

Y es $(CR'R'')_n$; y

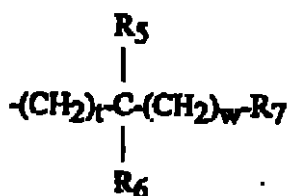
R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, R' y R'' tienen los significados definidos anteriormente, y con la condición de que R_1 sea fenoxi opcionalmente sustituido sólo si X es $(CR'R'')_n$ y R_2 es fenoxi opcionalmente sustituido sólo si Y es $(CR'R'')_n$ y con la condición adicional de que al menos uno de R_1 y R_2 sea fenilo o fenoxi opcionalmente sustituidos.

Otra realización preferida son los compuestos de Fórmula I donde:

R_1 es fenilo opcionalmente sustituido;

R_2 se selecciona de fenilo sustituido, fenoxi sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 5; R₅ y R₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R₅ es hidrógeno, R₆ se puede seleccionar de los grupos definidos para R₇; y R₇ es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de un grupo alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, -COOH, -COOalquilo, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o - (CH₂)_pNR₃R₄;

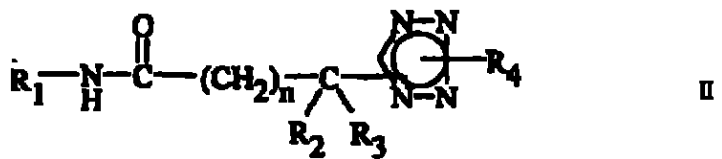
X es oxígeno;

Y es (CR'R'')_n; y

R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, p, R₃, R₄, R' y R'' tienen los significados que se definieron anteriormente.

Además, la presente invención se relaciona con métodos de uso de los compuestos de fórmula



donde n es 0, 1 ó 2;

donde R₁ se selecciona de

(a) fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 a 3
sustituyentes seleccionados de:

alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y

que es recto o ramificado,

alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y

que es recto o ramificado,

alquiltio que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y

que es recto o ramificado,

hidroxi,

fenilo,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

ciano,

trifluorometilo,

-COOH,

-COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos
de carbono y que es recto o ramificado,

$-(CH_2)_mNR_5R_6$ donde m es cero o 1, y cada R_5 y R_6 es hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

(b) 1- o 2-naftilo que es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

hidroxi,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

ciano,

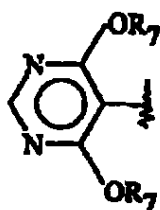
trifluorometilo,

$-COOH$,

$-COO$ alquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado,

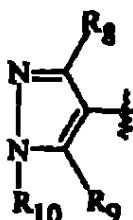
$-(CH_2)_mNR_5R_6$ donde m , R_5 y R_6 tienen los significados que se definieron anteriormente;

(c) el grupo



donde R₇ es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y es recto o ramificado;

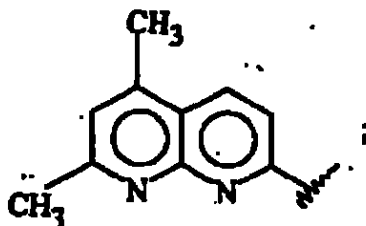
(d) el grupo



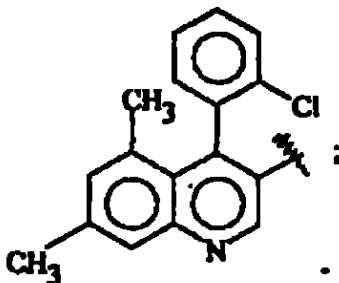
donde R₈ y R₉ es alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo y R₁₀ es un grupo hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono que es saturado o insaturado que contiene un enlace doble y 2 enlaces dobles no adyacentes; fenilo; fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, -COOH, -COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado o $-(CH_2)_mNR_3R_6$ donde m, R₃ y R₆ son como se definieron anteriormente; o un grupo heteroarilo seleccionado

de 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2- o 3-pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo o 3- ó 4-piridazinilo y las N-óxidos de los mismos;

(e) el grupo



(f) el grupo



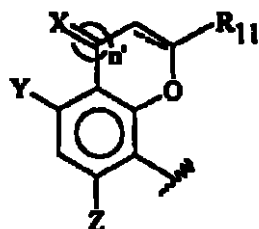
(g) un grupo hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono que es saturado o insaturado que contiene 1 enlace doble o 2 enlaces dobles no adyacentes;

(h) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;

(i) un grupo heteroarilo seleccionado de 2-, 3- o 4-piridilo que es no sustituido o sustituido con un grupo alquilo que

tiene de 1 a 4 átomos de carbono o 2-, 4- ó 5-pirimidinilo y los N-óxidos de los mismos;

(j) el grupo

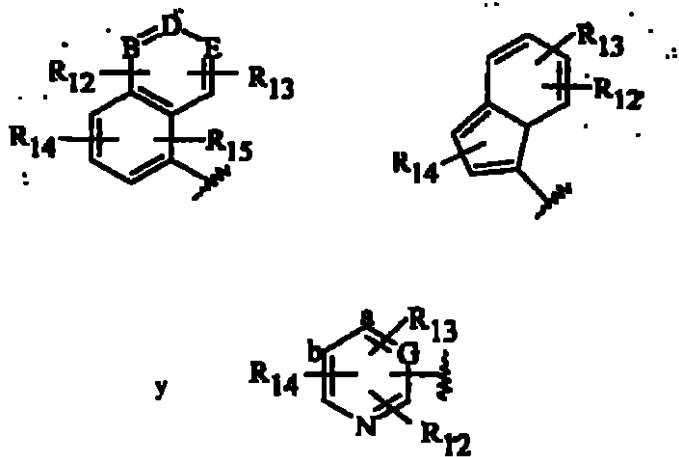


donde --- denota un enlace simple o doble; Y y Z son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o halógeno;

X es oxígeno o 2 átomos de hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y n' es cero o 1; o

(k) se selecciona del grupo



donde R_{12} , R_{13} , R_{14} y R_{15} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y un grupo alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquiltio de 5 a 7 átomos de carbono, fenilalquiltio en que el alquilenos es de 1 a 4 átomos de carbono, feniltio sustituido, heteroariltio o heteroariloxi; y B, D, E y G son nitrógeno o carbono donde uno o más B, D y E es nitrógeno; con la condición de que cuando G = nitrógeno el grupo se une al átomo de nitrógeno de Fórmula I en la posición 4- o 5- del anillo de pirimidina (a o b);

donde R_2 y R_3 son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- (a) hidrógeno, halógeno o uno de R_2 y R_3 es hidroxí;
- (b) un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;
- (c) un grupo fenilo o fenilalquilo donde el alquilenos es de 1 a 4 átomos de carbono y que el anillo de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio, recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, nitro, fenilo

o $(CH_2)_mNR_5R_6$ donde m , R_5 y R_6 tienen los significados definidos anteriormente;

- (d) un grupo alquenoilo recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; o
- (e) R_2 y R_3 se toman juntos con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo alquilideno de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilideno o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o
- (f) cuando R_2 es hidrógeno, F, alquilo de átomos C_{1-12} , R_3 es un heteroarilo seleccionado de un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico fusionado que contiene al menos 1 a 4 heteroátomos en al menos un anillo, dichos heteroátomos son nitrógeno, oxígeno o azufre y combinaciones de los mismos, dicho grupo heteroarilo es no sustituido o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y los N-óxidos de los mismos;
- (g) 1- o 2- naftilo que es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
 - alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que es recto o ramificado,
 - alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y que es recto o ramificado;

donde R_4 es una cadena hidrocarburo recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y es saturada o

insaturada y tiene 1 enlace doble o tiene 2 enlaces dobles no adyacentes o es alquiltio que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y es saturada; o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero enantiomérico individual de la misma.

Los compuestos preferidos de Fórmula II son aquellos:

donde: R_4 está en la posición 2- del anillo tetrazol,

donde: n es 0;

donde: R_4 es alquil recto o ramificado que contiene de 8 a 18 átomos de carbono,

donde: una de R_2 o R_3 es fenilo opcionalmente sustituido,

donde R_1 es fenilo opcionalmente sustituido,

donde R_1 es fenilo opcionalmente disustituido en las posiciones 2,6-,

donde R_1 es fenilo opcionalmente trisustituido en las posiciones 2,4,6-.

Otra realización preferida de compuestos de Fórmula II es donde:

R_1 es fenilo opcionalmente sustituido;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, fenilo opcionalmente sustituido o fenilalquilo opcionalmente sustituido donde el diradical alquilenos es de 1 a 4 átomos de carbono;

R_4 es un alquilo recto o ramificado que contiene de 8 a 18 átomos de carbono y se une en la posición 2- del anillo de tetrazol; y
 n es 0 ó 1.

Otra realización preferida de compuestos de Fórmula II donde:

R_1 es fenilo disustituido en las posiciones 2,6- o trisustituido en las posiciones 2,4,6-;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido;

R_3 es alquilo recto o ramificado que contiene de 8 a 18 átomos de carbono y se une en la posición 2- del anillo tetrazol; y
 n es 0.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una zimografía de gelatina de MMP-2 y -9 y una zimografía de caseína de MMP-1 ó -3 después del tratamiento con avasimibe.

La Figura 2 es un gráfico lineal con barras de error que muestra los niveles medios de colesterol plasmático total durante el transcurso del estudio.

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra la exposición de colesterol plasmático durante la fase de tratamiento final de 7 semanas del estudio.

La Figura 4 es una zimografía de gelatina que muestra la expresión MMP-2 y -p en el arco aórtico de conejos hipercolesterolémicos tratados con 25 mg/kg de avasimibe.

La Figura 5 es una zimografía de caseína que muestra la expresión MMP-1 o -3 en el arco aórtico de conejos hipercolesterolémicos tratados con 25 mg/kg de avasimibe.

La Figura 6 es un gráfico de barras que muestra la densidad de las diversas bandas zimógenas MMP.

La Figura 7 es un análisis "Northern blot" de expresión mRNA MMP-2 en el arco aórtico de animales de control de progresión y animales tratados con avasimibe.

La Figura 8 es un análisis "Northern blot" de expresión mRNA MMP-1 en el arco aórtico de control de progresión y animales tratados con avasimibe.

La Figura 9 es un análisis "Northern blot" de expresión mRNA TIMP-1 en el arco aórtico de control de progresión y animales tratados con avasimibe.

La Figura 10 es un análisis "Northern blot" de expresión TIMP-2 mRNA en el arco aórtico de control de progresión y animales tratados con avasimibe.

La Figura 11 es un gráfico de barras que describe una evaluación morfométrica del grado de aterosclerosis dentro de la aorta torácica y la lesión transversal y el área macrófaga dentro del arco aórtico.

La Figura 12 es un gráfico de barras que describe una evaluación morfométrica de la lesión transversal iliaca-femoral y el área macrófaga.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La administración de un inhibidor ACAT puede inhibir el desarrollo y la desestabilización de lesiones ateroscleróticas y placas. Los inhibidores ACAT han demostrado reducir la acumulación de monocito-macrófagos dentro de las lesiones ateroscleróticas de conejos alimentados con colesterol. Además, los monocito-macrófagos han reportado segregar dichas metaloproteinasas de matriz como MMP-7 y -9 mientras se observa que las células del músculo liso segregan MMP-1, -2 y -3. Mientras la inhibición de ACAT reduce directamente la acumulación de monocito-macrófagos rellenos con lípidos, disminuirá una fuente sustancial de MMP en las lesiones ateroscleróticas. De manera sorprendente, la administración de un inhibidor ACAT sólo inhibirá la acumulación y el desarrollo celular de las lesiones ateroscleróticas así como

también evitará la desestabilización y/o ruptura de lesiones maduras y en desarrollo reduciendo la cantidad de monocito-macrófagos rellenos con lípidos, una fuente de los MMP que degradan la matriz.

El método se practica administrando un compuesto químico efectivo en la inhibición de la actividad biológica de la enzima acil-coenzima A:aciltransferasa colesterol o ACAT. Los numerosos compuestos conocidos como inhibidores ACAT son útiles en la práctica de la presente invención. Un "inhibidor ACAT" como se usa en la presente es cualquier compuesto químico que inhibe al menos 5 por ciento de la actividad catalítica de la enzima ACAT en una concentración inhibitoria de $\leq 1000 \mu\text{M}$.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, también conocido como un alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_3$, incluye metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, también conocido como un alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, incluye grupos definidos para alquilo de C_1 a C_3 y 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo y 1,1-dimetiletilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

también conocido como un alquilo de C_1-C_3 , incluye grupos definidos para alquilo de C_1 a C_4 y 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 4-metil-1-pentilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, también conocido como alquilo de C_1-C_8 , incluye grupos definidos para alquilo de C_1 a C_6 y 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 5-metil-1-hexilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo, 4-octilo, 6-metil-1-heptilo y 5,5-dimetilhexilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, también conocido como un alquilo de C_4-C_{10} , incluye 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 1,1-dimetiletilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 4-metil-1-pentilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 5-metil-1-hexilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo, 4-octilo, 6-metil-1-heptilo, 5,5-dimetilhexilo, 1-nonilo, 2-nonilo, 1-decilo y 2-decilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, también conocido como un alquilo de C_1-C_{12} , incluye grupos definidos para alquilo de C_1-C_8 y 1-nonilo, 2-nonilo, 1-decilo, 2-decilo, 1-undecilo, 2-undecilo, 1-dodecilo y 2-dodecilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, también conocido como un alquilo de C_1 - C_{18} , incluye grupos definidos para alquilo de C_1 a C_{12} y 1-tridecilo, 1-tetradecilo, 1-pentadecilo, 1-hexadecilo, 1-heptadecilo y 1-octadecilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, también conocido como un alquilo de C_8 - C_{18} , incluye 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo, 4-octilo, 6-metil-1-heptilo, 5,5-dimetilhexilo, 1-nonilo, 2-nonilo, 1-decilo, 2-decilo, 1-tridecilo, 1-tetradecilo, 1-pentadecilo, 1-hexadecilo, 1-heptadecilo y 1-octadecilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquilo recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, también conocido como alquilo de C_1 - C_{20} , incluye grupos definidos para alquilo C_1 a C_{18} y 1-nodadecilo y 1-decadecilo.

Un grupo adamantilo o radical incluye 1-adamantilo y 2-adamantilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquenilo o radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, también conocido como un alquenilo de C_2 a C_6 , incluye etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-buten-1-il, 2-buten-1-il, 1-penteno-1-il, 2-

penteno-1-il, 1-penteno-3-il, 1-penteno-5-il, 1-hexeno-1-il, 1-hexeno-4-il, 2-hexeno-1-il y 3-hexeno-1-il.

Los ejemplos ilustrativos de una cadena hidrocarburo recta o ramificada que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y que tiene de 1 ó 2 enlaces dobles no adyacentes incluye etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 2-octenilo, 5-nonenilo, 4-undecenilo, 5-heptadecenilo, 3-octadecenilo, 9-octadecenilo, 2,2-dimetil-11-eicosenilo y 9,12-octadecadienilo.

Los ejemplos ilustrativos de una cadena hidrocarburo recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 enlaces dobles incluye etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-pentenilo, 2-octenilo, 5-nonenilo, 4-undecenilo, 5-heptadecenilo, 3-octadecenilo, 9-octadecenilo, 2,2-dimetil-11-eicosenilo, 9,12-octadecadienilo y 1,4,10-hexadecatrienilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo cicloalquilo o radical que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, también conocido como un cicloalquilo de C_3-C_8 , incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo cicloalquilo o radical que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, también conocido como un cicloalquilo de C_3-C_{10} , incluye grupos definidos para cicloalquilo de C_3 a C_8 y ciclónonilo y dicodecilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo espirocicloalquilo o radical, que es un grupo bicíclico que consiste de dos anillos que comparten uno y sólo un átomo, que tiene de 5 a 11 átomos de carbono, también conocido como un espirocicloalquilo de C_5 - C_{11} , incluyen biciclo[2.2.1]pentanilo, biciclo[3.2.1]hexanilo, biciclo[3.3.1]heptanilo y biciclo[5.5.1]undecanilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo arilo o radical incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquileno o diradical, que es un radical divalente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como un grupo alquileno de C_1 - C_4 o diradical, incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo arilalquilo o radical, que es un grupo arilo o radical unido a un grupo alquileno de C_1 - C_4 o diradical, donde arilo y alquileno de C_1 a C_4 tienen los significados definidos anteriormente, incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 3-metil-3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 1-naftiletilo, 3-(1-naftil)-propilo, 4-(1-naftil)-butilo y 4-(2-naftil)-butilo.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo fenilaquilo o radical, que es un grupo fenilo o radical unido a un grupo alquileno de C_1 a C_4 o diradical, donde alquileno de C_1 a C_4 tiene el significado definido anteriormente, incluyen bencilo,

2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 3-metil-3-fenilpropilo.

Un grupo alquilideno o diradical es un radical divalente formado por remoción de un átomo de hidrógeno del mismo átomo de carbono de un grupo alquilo o radical.

Un grupo bencilideno o diradical es un radical divalente formado por remoción de un átomo de hidrógeno del metileno de un radical bencilo para producir "PhCH=".

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alcoxi recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, también conocido como un alcoxi de C₁-C₃, incluye metoxi, etoxi, 1-propoxi y 2-propoxi.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alcoxi recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, también conocido como un alcoxi de C₁-C₄, incluye grupos definidos para alcoxi de C₁ a C₃ y 1-butoxi, 2-butoxi, 2-metil-1-propoxi y 1,1-dimetiletoxi.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alcoxi recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, también conocido como alcoxi de C₁-C₆, incluye grupos definidos para alcoxi C₁ a C₄ y 1-pentoxi, 2-pentoxi, 3-pentoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi y 4-metil-1-pentoxi.

Fenoxi significa un grupo fenilo-O- o radical.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo aciloxi recto o ramificado o radical que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, también conocido como un aciloxi de C_2-C_6 , incluye acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi y 4-metilpentanoiloxi.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquiltio recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, también conocido como un alquiltio de C_1-C_3 y que es un grupo alquil-S- de C_1-C_3 o radical, incluye metiltio, etiltio, 1-propiltio y 2-propiltio.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquiltio recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, también conocido como un alquiltio de C_1-C_4 y que es un grupo alquilo-S-de C_1-C_4 o radical, incluye grupos definidos para alquiltio de C_1-C_3 y 1-butiltio y 2-butiltio.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo alquiltio recto o ramificado o radical que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, también conocido como un alquiltio de C_1-C_{20} y que es un grupo alquilo-S- de C_1-C_{20} o radical, incluye grupos definidos para alquiltio de C_1-C_4 y 1-pentiltio, 2-pentiltio, 3-pentiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-hexiltio, 2-hexiltio, 3-hexiltio, 4-metil-1-pentiltio, 1-heptiltio, 2-heptiltio, 3-heptiltio, 4-heptiltio, 1-octiltio, 2-octiltio, 3-octiltio, 4-octiltio, 6-metil-1-heptiltio, 5,5-dimetilhexiltio, 1-noniltio, 2-

noniltio, 1-deciltio, 2-deciltio, 1-trideciltio, 1-tetradeciltio, 1-pentadeciltio, 1-hexadeciltio, 1-heptadeciltio, 1-octadeciltio, 1-nonadeciltio y 1-decadeciltio.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo cicloalquiltio o radical que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, también conocidos como un cicloalquiltio de C_3-C_{10} , incluye ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio, cicloheptiltio, ciclooctiltio, ciclonoiltio y ciclodeciltio.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo cicloalquiltio o radical que tiene de 5 a 7 átomos de carbono, también conocido como un cicloalquiltio de C_5-C_7 , incluye ciclopentiltio, ciclohexiltio y cicloheptiltio.

Los ejemplos ilustrativos de un grupo feniloalquiltio o radical, que es un grupo fenilo o radical unido a un grupo alquilenos- de C_1-C_4 o diradical, donde el alquilenos de C_1 a C_4 tiene el significado como se definió anteriormente, incluye benciltio, 2-feniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio y 3-metil-3-fenilpropiltio.

Feniltio significa un grupo fenilo-S- o radical.

Un heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre.

Un grupo bicíclico fusionado o radical es un grupo donde los dos sistemas de anillo comparten dos y sólo dos átomos.

Un grupo tricíclico fundico o radical es un grupo donde tres sistemas de anillos comparten cuatro y sólo cuatro átomos.

Un grupo heteroarilo o radical es un grupo de anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo de anillo bicíclico fusionado con 8 a 12 miembros donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o un grupo de anillo tricíclico fusionado de 12 a 14 miembros donde al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo monocíclico incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furanilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2- o 4-imidazolilo, 1-, 3- o 4-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 1-, 3- o 5-(1,2,4-triazolil), 1-, 2- o 5-(1,3,4-triazolil), 1-, 4- o 5-(1,2,3-triazolil), 1-, 2- o 5-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2- o 3-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo bicíclico incluyen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 6 7-

benzofurano, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-, benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotriazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo y 4-, 5-, 6-, ó 7-(2,1,3-benzotiadiazolil). Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo tricíclico incluyen 1-, 2-, 3-, ó 4-dibenzofuranilo, 1-, 2-, 3-, ó 4-,dibenzotienilo y 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-(1,2,3,4-tetrahidroacridinil). Todos con la condición de que cuando se unen a un heteroátomo, el grupo heteroarilo o radical se conecte mediante un átomo de carbono.

Un grupo heterocicloalquilo o radical es un grupo de anillo aromático monocíclico de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un grupo de anillo bicíclico fusionado de 9 a 12 miembros donde al menos un anillo es no aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre o un grupo de anillo tricíclico fusionado de 12 a 15 miembros donde al menos un anillo es no aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo monocíclico incluyen 2- o 3-tetrahidrofuranilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3-, ó 4-morfolinilo 2-, 3-, ó 4-tiomorfolinilo, 2-, 3-, ó 4-tetrahidropiranilo, 2-2-dioxanilo,

1-, 2-, 3- ó 4-azacicloheptanilo, 1- ó 2-aziridinilo o 1- ó 2-piperazinilo. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo bicíclico incluyen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-(1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-isoindolinilo y 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-(2,3-dihidrobenzofuranilo). Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo tricíclico incluyen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-(9,10-dihidroacridinilo) y 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-xantenilo. Todos con la condición de que cuando se unen a un heteroátomo, el grupo heterocicloalquilo o radical se conecte mediante un átomo de carbono.

Un grupo heteroariloxi o radical es un grupo heteroarilo-O- donde el heteroarilo tiene el significado como se definió anteriormente.

Un grupo heteroariltio o radical es un grupo heteroarilo-S- donde el heteroarilo tiene el significado como se definió anteriormente.

Halógeno significa bromo, cloro, flúor o yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I y II también se incluyen como un parte de la presente invención.

Las sales base se pueden generar a partir de compuestos de la Fórmula I o II mediante reacción de la última con un equivalente de una base farmacéuticamente aceptable no tóxica adecuada seguida por evaporación del solvente empleado por la reacción y recristalización de la sal, si se requiere. Los compuestos de la Fórmula I o II se pueden recuperar de la sal base mediante reacción de la sal con una solución acuosa de un ácido adecuado tal como ácido bromhídrico, clorhídrico o acético.

Las bases adecuadas para formar sales de base de los compuestos de la presente invención incluyen aminas tales como trietilamina o dibutilamina, o bases de metal alcalino y bases de metal alcalinotérreo. Los hidróxidos de metal alcalino preferidos e hidróxidos de metal alcalinotérreo como formadores de sal son los hidróxidos de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. La clase de bases adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente aceptables o tóxicas es bien conocida para el profesional del arte de formulación farmacéutica. Ver, por ejemplo, Berge S.N., et al, J. Pharm. Sci., 1977;661:1-19.

Los ácidos adecuados para formar sales ácidas de los compuestos de la presente invención que contienen un grupo básico incluye, pero no necesariamente se limitan a ácidos acético, benzoico, bencenosulfónico, tartárico, bromhídrico,

clorhídrico, cítrico, fumárico, glucónico, glucurónico, glutámico, láctico, málico, maleico, metanosulfónico, pamoico, salicílico, esteárico, succínico, sulfúrico y tartárico. Las sales ácidas de adición se forman mediante procedimientos bien conocidos en el arte.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas esteroisoméricas en virtud de la presencia de centros asimétricos en el compuesto. La presente invención contempla todas las formas esteroisoméricas de los compuestos así como las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la presente invención.

Los inhibidores ACAT de la Fórmula I útiles en la práctica de la presente invención se pueden seleccionar de:

(Fenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)-fenil éster del ácido sulfámico,

[Adamantanoacetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Decanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Dodecanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

trans-[(2-fenilciclopropil)carbonil]-2,6-bis(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

(Oxofenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

[2-trifluorometilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

(Ciclopentilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Difenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Trifenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(1-fenilciclopentil)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(9H-fluoren-9-il)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(Acetiloxi)[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Hidroxi[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Fluoro[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de (3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico y

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(fenil)-fenil éster del ácido sulfámico.

Los inhibidores ACAT de la Fórmula II útiles en la práctica de la presente invención se pueden seleccionar e:

N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-dodecil-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Tetradecil-N-(2,4,6-tri-metoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-(4,6-Dimetoxi-5-pirimidinil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-(4,6-Dimetoxi-5-pirimidinil)-2-dodecil-1H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(3-metil-2-piridinil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2H-tetrazol-5-acetamida;

1-Dodecil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N,α-difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(4,6-Dimetoxi-5-pirimidinil)-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(5,7-Dimetil-1,8-naftiridina-2-il)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil- α -fenil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-Ciclopropil-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil- α -fenil-N-2-piridinil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-N-(3-metil-2-piridinil)- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-N-(3-metil-2-piridinil)- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida, N-óxido;

(±)-N-(1,1-Dimetiletil)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil- α -(2-piridil)-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-dodecil- α -2-piridinil-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil- α,α -dimetil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil- α,α' -(2-propenil)-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

1-(2-Dodecil-2H-tetrazol-5-il)-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-
iclopentanocarboxamida;

2-Tridecil- α , α -dimetil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-
tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-
propanamida;

N-(2,6-bis(1-Metiletil)fenil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-
propanamida;

N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-propanamida;

1-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-1H-tetrazol-5-
propanamida;

($\pm$)-n-(2,4-Difluorofenil)-1-dodecil- α -fenil-1H-tetrazol-5-
acetamida;

($\pm$)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-1-dodecil- α -fenil-1H-
tetrazol-5-acetamida;

($\pm$)-2-Dodecil- α -metil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-
H-tetrazol-5-acetamida;

($\pm$)-2-Dodecil- α -2-naftalenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-
tetrazol-5-acetamida;

($\pm$)- α -([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-dodecil-N-(2,4,6-trimetoxi-
fenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

($\pm$)-2-Dodecil- α -metil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2H-
tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-fenilmetil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-ciclohexil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)2H-tetrazol-5-acetamida;

(-)-2-Dodecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2-H-tetrazol-5-acetamida $[\alpha]_D = -58^\circ$ (1% en CH₃OH);

(+)-2-Dodecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2H-tetrazol-5-acetamida $[\alpha]_D = +55,1^\circ$ (1% en CH₃OH);

(±)-N-[2,6-Bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil-α-fluoro-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-fluoro-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxi fenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-5-decil-2H-tetrazol-2-acetamida;

N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-5-dodecil-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-5-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-5-dodecil-α-pentil-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-5-(dodeciltio)-α-fenil-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-5-Decil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida;

5-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-5-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-5-Dodecil- α -pentil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-5-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-2-acetamida;

5-Dodecil- α,α -dimetil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-5-(Dodeciltio)- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida; o

(±)-5-(Dodecilsulfinil)- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida.

Aún de modo adicional, otros inhibidores ACAT útiles en la práctica de la presente invención se pueden seleccionar de:

Sal monosódica del ácido 4-hexadecilamino-benzoico;

Sal monosódica de 3,5-Dimetil-1-[5-(1,4,5-trifenil-2H-imidazol-2-ilsulfanil)-pentil]-1H-pirazol;

Ácido 8-(1,4,5-Trifenil-2H-imidazol-2-iloxi)-octanoico;

(2,6-diisopropil-fenil)-amida del ácido 9-Bromo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-11-carboxílico;

5-(3,5-Di-terc-butil-4-hidroxi-fenilamino)-{[4-(2,2-dimetil-propil)-bencil]hexil-amino}-metileno)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona;

3-(2,4-Difluoro-fenil)-1-[4-(2,2-dimetil-propil)-bencil]-1-heptil-urea;

1-Heptil-1-[4-(3-metil-butil)-bencil]-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-urea;

3-(2,4-Difluoro-fenil)-1-[5-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-pentil]-1-heptil-urea;

1-Butil-3-{2-[3-(5-etil-4-fenil-imidazol-1-il)-propoxi]-6-metil-fenil}-urea;

1-(2-{2-[4-(2,2-Dimetil-propil)-fenil]-etil}-4,6-difluoro-fenil)-3-heptil-urea;

(1-fenil-etil)-amida del ácido octadeca-9,12-dienoico;

Etil éster del ácido 3-(1H-Indol-3-il)-2-octadec-9-enoilamino-propiónico;

3-(Dimetil-nonil-silanil)-N-(1-fenil-2-p-tolil-etil)-propionamina;

(6-metil-2,4-bis-metilsulfanil-piridin-3-il)-amida del ácido (R)2-Hexil-decanoico;

N-[2-(3,5-Di-terc-butil-4-hidroxi-fenil)-etil]-4-fluorobencenosulfonamida;

2-(2-Etoxi-etilsulfanil)-4,5-difenil-1H-imidazol;

4-Ciano-N-[2-(4-ciano-fenil)3-metil-5,5-bis-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il]-N-metil-benzamida;

Etil éster del ácido 1-{3-[3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2-fenetil-2H-cromen-6-iloxi]-propil}-ciclopentanocarboxílico;

1-[4-(2-Cloro-fenil)-2-etil-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

1-(2-Ciclohexil-[1,3]ditiolan-2-ilmetil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea;

1-Cicloheptil-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-urea;

1-{2-[4-(1,2-Dimetoxi-etoxi)-fenil]-etil}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-heptil-urea;

Ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-1-heptil-ureido]-etil}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

3-(2,4-Difluoro-fenil)-1-octil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-5-il)-urea;

N-(2,6-Diisopropil-fenil)-2-octadecilsulfanil-acetamida,

(2,6-diisopropil-fenil)-amida del ácido 2-Bromo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepin-1-carboxílico;

(±)N-(1,2-Difenil-etil)-3-(2-heptiloxi-fenil)-propionamida;

(7-metoxi-4-oxo-croman-8-il)-amida del ácido 2,2-Dimetil-dodecanoico;

(Z) 1-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il) -
octadec-9-en-1-1;

[2-(2-octadec-9-enoilamino-etilcarbamoil)-etil]-amida del
ácido (Z) 2,2,5,5-Tetrametil-[1,3]dioxano-4-carboxílico;

1-Bencil-1-(5-metil-3-fenil-benzofurano-2-ilmetil)-3-
(2,4,6-trifluoro-fenil)-urea;

5-Cloro-3-o-tolil-benzofurano-2-ácido carboxílico (2,6-
diisopropil-fenil)-amida;

2-(2,4a-Dimetil-4a,5-dihidro-naftalen-1-ilsulfanil)-N-{2-
[(6,6-dimetil-hepta-2,4-diinil)-pentil-amino]-etil}-acetamida;

[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-1-fenil-etil]-
amida del ácido (Z) Octadec-9-enoico;

N-(4-Dihexilamino-6-mercapto-2-metil-pirimidin-5-il)-4-
(fenil-propil-amino)-butiramida;

(Z) 1-(6,7-Dimetoxi-3-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-
il)-octadec-9-en-1-1;

(trans) 1,4-Bis-(4-metoxi-fenil)-3-(3-fenil-propil)-
azetidín-2-1;

1-Butil-3-{2-dimetilamino-6-[3-(4-fenil-imidazol-1-il)-
propoxi]-fenil}-urea;

1-{2-Dimetilamino-6-[3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propoxi-
fenil]-3-pentil}-urea;

1-{2-Dimetilamino-6-[3-(5-metil-4-fenil-imidazol-1-il)-
propoxi]-fenil}-3-pentil}-urea;

1-(2-{2-[4-(2,2-Dimetil-propil)-fenil]-etil}-4,6-difluoro-fenil)-3-heptil-urea;

(4S-trans) 6-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidro-pirán-2-1;

2-(3-[1,3]Dioxan-2-il-propilsulfanil)-4,5-difenil-1H-imidazol;

3,3,5-trimetil-ciclohexil éster del ácido hidroxi-fenil-acético;

1-(11-hidroxi-4-metoxi-9-metil-5-oxo-5H,7H-6,12-dioxadibenzo[a,d]-cicloocten-3-il)-3-metil-butil éster del ácido acético;

Ácido 10-Hidroxi-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptametil-4-octadecanoiloxi-

1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-eicosahidro-piceno-2-carboxílico;

2-[3-(2,2-dimetil-propil)-3-nonil-ureido]-ciclohexil éster del ácido 3-[(2,2,5,5,-Tetrametil-[1,3]dioxano-4-carbonil)-amino]-propiónico;

1-(2,6-Diisopropil-fenil)-3-(2-p-tolil-heptil)-urea;

1-[4-(2-Cloro-fenil)-6,8-dimetil-quinolín-3-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

1-[4-(2-Cloro-fenil)-6,7-dimetil-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

(S) 1-[6-Bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-7-il]-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-urea;

3-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-1-metil-piperidina;

2-(5,5-Dimetil-[1,3]dioxan-2-il)-(-4,5-difenil-1H-imidazol;

Etil éster del ácido 2,2-Dimetil-5-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-propil-croman-6-iloxi]-pentanoico;

N-(4-Hexadecilamino-benzoil)-4-metil-bencenosulfonamida;

2-(4-Cloro-fenil)-6-ciclohexil-4-(2-oxo-fenil-etil)-6,7-dihidro-4H-1,4,6,8,a-tetraaza-s-indaceno-5,8-dil;

Dietil éster del ácido [2-(3-terc-Butil-4-hidroxi-naftalen-1-il)-1-(dietoxi-fosforil)-vinil]-fosfónico;

5-[1-(acetiloxi)-3-metilbutil]-2'-(hidroximetil)-4-metoxi-4'-metilspiro[bencenofuran-2-(3H),1'-ciclohexa-2',4'-dieno]-3,6'-dil;

5-[1-(acetiloxi)-3-metilbutil]-4-metoxi-4'-metil-3,6-dioxospiro[bencenofurano-2(3H),1'-ciclohexa-2',4'-dieno]-2'-carboxaldehído;

Ácido (3 α ,4 α ,22 α ,24 α)-3-hidroxi-22-[(1-oxooctadecilo)oxi]-24-norolean-12-en-29-oico;

1-[5-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-sulfinil)-pentil]-3,5-dimetil-1H-pirazol;

N-butyl-3-[[(4-deciloifenil) carbonil]-amino]-4-(metiltio)-benzamida;

N,N',1,11-Undecanodilbis[2,3-dihidro-2-metil]-1H-indol-1-carboxamida;

N,N'-[1,3-Fenilenobis(metileno)]bis[N-cicloheptil-N'-[4-(dimetilamino)fenil]]-urea; y

1-[5-[(S)-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)sulfinil]pentil]-4,5-dihidro-3,5-dimetil-1H-pirazol.

Los métodos para determinar la capacidad de los compuestos para inhibir la enzima ACAT son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, los métodos se enseñan en las Patentes de los Estados Unidos 5.491.172; 5.633.287 y 5.441.975. Estas patentes se incorporaron previamente en la presente a modo de referencia. Las referencias adicionales a dichos métodos se pueden hallar en las enseñanzas referidas en (i) Krause B.R. y Bocan T.M.A., en: Ruffolo R.R. y Hollinger M.A., eds. Inflamación: Mediadores y Vías, 1995;173-98 (ii) Krause B.R., Sliskovic D.R. y Bocan T.M.A., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1995;4:353-387 (iii) Roth B.D., Drug Discovery Today, 1998;3:19-25 (iv) Bocan T.M.A., Curr. Pharm. Design, 1998;4:39-53. Estos artículos se incorporan en la presente a modo de referencia. La capacidad de los inhibidores ACAT de inhibir la acumulación de monocito-macrófagos y reducir la

expresión de MMP en las lesiones ateroscleróticas se describe a continuación.

MÉTODOS

Diseño Experimental: Los conejos Albinos Macho de Nueva Zelanda de Kuiper Farms (Gary, IN) que pesaban de 1,2 a 1,5 kg se alimentaron con una dieta de alimentos (Purina 5321) complementada con una dieta de 0,5% de colesterol, 3% de aceite de maní, y 3% de aceite de coco durante un total de 9 semanas seguido por una dieta de 0% de colesterol, 3% de aceite de maní, y 3% de aceite de coco (dieta de alimentos/grasa) durante 6 semanas antes de una administración de 7 a 8 semanas del inhibidor ACAT, avasimibe, en la dieta alimentos/grasa. El régimen dietario consistió en la alimentación de 30 g durante la primera semana, 40 g durante 2 semanas, 50 g durante 2 semanas, 60 g durante 4 semanas, 70 g durante las 6 semanas siguientes, y 80 g durante las 7 a 8 semanas finales. Después de 1 semana del comienzo de la dieta, se indujo una lesión endotelial crónica en la aorta abdominal y la arteria femoral insertando quirúrgicamente un monofilamento de nylon de 18 cm, residente, estéril, con un diámetro de 200 μ m dentro del lumen de la arteria femoral derecha. Los procedimientos quirúrgicos se llevaron a cabo en

animales anestesiados con 10 mg/kg de xilazina de MILES (Shawnee Mission, KS) y 33 mg/kg de Clorhidrato de ketamina de Fort Dodge Laboratories (Fort Dodge, IA) de acuerdo con una forma de uso vertebrado aprobada por el Directorio de revisión institucional de Parke-Davis. Después de la fase inicial de inducción de lesión de 15 semanas, que consistió en una fase de hipercolesterolemia y normalización dietética, los animales fueron asignados sobre la base de sus valores de colesterol total en plasma 24 horas después de la comida en grupos de modo que no hubiera diferencias estadísticas en los niveles de colesterol plasmático. Se usó un total de 48 animales. Un grupo de animales, llamado el control de tiempo cero (n=16), se sometieron a necropsia antes de la administración de la droga mientras que un segundo grupo, llamado el control de progresión (n=16), se mantuvo en la dieta de alimentos/grasa durante las 7-8 semanas restantes del estudio. A un grupo adicional de animales (n=16) se le administró 25 mg/kg de avasimibe como una mezcla de la dieta alimentos/grasa durante las próximas 7-8 semanas. Los niveles lípidos plasmáticos y vasculares y las mediciones histológicas y morfométricas se realizaron en todos los animales. Los niveles de droga plasmáticos y tisulares (n=8) así como también la expresión MMP vascular se evaluaron en un subgrupo de animales, es decir, n=4-6 por zimografía MMP y n=8 por el análisis Northern

para MMP y TIMP. La dieta de droga se preparó nueva sobre una , vase bisemanal.

Métodos Bioquímicos: Los niveles plasmáticos de colesterol total y triglicéridos se midieron enzimáticamente durante el estudio en un Abbot VP Serie II Bichromatic Analyzer (Chicago, IL) con el reactivo colesterol total de Boehringer-Mannheim (Indianapolis, IN) y el reactivo triglicérido de Abbot (Chicago, IL). Las mediciones de lípido se realizaron mensualmente o bisemanalmente durante todo el estudio sobre las muestras de plasma recolectadas 24 horas después de la comida.

Las concentraciones plasmáticas y vasculares de avasimibe se obtuvieron en un grupo de 8 animales que recibieron 25 mg/kg de avasimibe durante 7 a 8 semanas que no se usaron para realizar las mediciones morfológicas y bioquímicas; sin embargo, los grados totales de lesión fueron comparables en ambos grupos de tratamiento con avasimibe. Las muestras de plasma de los animales tratados con avasimibe se obtuvieron después de 7 semanas de dosificación a 0, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis, y las concentraciones plasmáticas se determinaron usando el ensayo espectrométrico de masa cromatográfico líquido. El avasimibe y el estándar interno, [$^{13}\text{C}_6$]avasimibe, se extrajeron del plasma usando éter dietílico. La capa de éter se evaporó a sequedad y el residuo

se reconstituyó en acetonitrilo:agua (70:30). Las condiciones de cromatografía consistieron en el uso de una columna Zorbax RX-C18 de 2,1 x 150 mm x 5 µm con una fase móvil de acetonitrilo: solución reguladora de acetato de amonio 5 mM (70:30) a una velocidad de flujo de 0,2 mL/min. Los analitos fueron detectados por espectrometría de masa. Los niveles vasculares de avasimibe se cuantificaron de una manera similar a los observados para el plasma; sin embargo, de 100 a 200 mg de tejido del arco aórtico se homogeneizó en 2 a 4 mL de agua antes de la extracción con éter dietílico. Las muestras del arco aórtico se recolectaron 24 horas después de la dosis después de 8 semanas de 25 mg/kg de avasimibe.

Un segmento de 3 cm de la arteria ilíaco-femoral adyacente al recolectado para la evaluación histológica y la aorta torácica descendente fueron analizados para determinar su colesterol total, CE, colesterol libre, y el contenido total de fofoslipido como se describió previamente. Los lípidos se extrajeron en cloroformo:metanol (2:1) mediante el procedimiento de Folch I., Lees M., Sloane-Stanley G.H., J. Biol. Chem., 1957;226:497-509. La composición lipida de la arteria ilíaco-femoral y la aorta torácica descendente se midió con un analizador Iatroscan TH-10 Mark IV TLC-FID de RSS Inc. (detección por ionización de llama-cromatografía de capa

delgada; Jackson, TN) unida a un integrador Hewlett-Packard 3390A (Palo Alto, CA).

Métodos de Cultivo Celular Macrófago: La IC_{50} de avasimibe contra el ACAT macrófago se evaluó en los macrófagos derivados del monocito humano cultivado. Los macrófagos derivados del monocito humano cultivado suministrado por Advanced Biotechnology, Inc., (Columbia, MD) se elutriaron de la sangre de dadores adultos normales como se describió anteriormente. Los monocitos congelados pero viables (20×10^6 células/vial) se descongelaron y se plaquearon en placas de 6 orificios que contenían medio RPMI 1640, 10% de FBS obtenido de HyC11 Laboratories (Logan, UT), 1 ng/mL GM-CSF de R&D Systems (Minneapolis, MN) durante 10 días para promover la diferenciación del monocito. En el Día 10, las células se lavaron y se incubaron con RPMI 1640, 1% Hu-Nutridoma de Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN) y 1 ng/mL GM-CSF durante un adicional de 24 horas. Los medios de cultivo se cambiaron de RPMI 1640 con 1% penicilina/estreptomicina, 10% FBS y 1 ng/mL GM-CSF a RPMI 1640 con 1% penicilina/estreptomicina, 1% Hu-Nutridoma, y 1 ng/mL GM-CSF. El avasimibe se disolvió en DMSO y se agregó a concentraciones de 10 a 1000 nM durante 1 hora antes de la adición de 37 μ g/mL de LDL acetilado suministrado por PerImmune, Inc. (Rockville, MD). Después de 24 horas de incubación, el estándar interno,

1,2-hexadecanodiol adquirido de Aldrich Chem. (Milwaukee, WI) se agregó a 37,5 µg/mL a cada orificio y los lípidos se extrajeron con 1 mL de hexano:isopropanol (3:2). Después de la extracción, la fase orgánica se secó bajo nitrógeno, se redisolvió en iso-octano/tetrahidrofurano (97:3) y el colesterol libre, CE y el contenido de triglicérido de las células se cuantificó usando un método por HPLC. En los cultivos separados tratados de un modo similar a los observados anteriormente para la determinación de la IC₅₀ de avasimibe contra ACAT macrófago, el medio se removió y la actividad MMP se evaluó mediante zimografía de gelatina.

Métodos de Zimografía: La expresión metaloproteinasa de la matriz aórtica se evaluó en el arco aórtico de 4 a 6 animales del control de progresión y el grupo de tratamiento con avasimibe. Las muestras del arco aórtico se almacenaron a -70°C antes de la extracción de los MMP tisulares de acuerdo con el procedimiento descrito por Galis et al. Las muestras de tejido se desmenuzaron y se homogeneizaron en solución reguladora de fosfato de sodio 10 mM congelada (pH 7,2) conteniendo 150 mM de cloruro de sodio, 1% de Triton X-100, 0,1% de SDS, 0,5% de desoxicolato de sodio, y 0,2% de azida de sodio. Los homogenatos tisulares se centrifugaron a 14000 RPM durante 10 minutos a 4°C y el sobrenadante recolectado. El contenido de proteína se midió usando un ensayo de proteína

BioRad y la zimografía SDS-PAGE se llevó a cabo en las muestras de tejido extraídas. Una (1) parte de homogenato tisular que contiene 30 μ g de proteína se mezcló con 1 parte solución reguladora muestra de dodecil sulfato de sodio (SDS) 2X de Novex (San Diego, CA) y se agregaron marcadores de peso molecular. Cada muestra se cargó en un gel de poliacrilamida 10% que contenía 0,1% de gelatina adquirida premoldeada de Novex (San Diego, CA) o gel de acrilamida 4-16% que contenía beta-caseína que se precolorea de la proteína de Novex (San Diego, CA). Como un control positivo, se agregaron a cada gel lisatos de células cultivadas del músculo liso de la arteria renal del conejo tratadas con 4 mM PMA durante 18 horas y conocidas por expresar MMP-2, -3 y -9. Después de la electroforesis a 125 voltios durante 90 minutos, el gel se renaturalizó en una solución reguladora renaturalizante de Novex (San Diego, CA) durante 30 minutos. Después de la equilibración en la solución reguladora de desarrollo de Novex (San Diego, CA) durante 30 minutos, se agregó solución reguladora de desarrollo nueva y la gelatina que contenía el gel se dejó desarrollar durante toda la noche en 37°C mientras que la caseína que contenía geles se desarrollaron durante 72 horas a 37°C para visualizar las bandas zimógenas. Los geles de la gelatina se mancharon con azul de Coomassie 0,5% y se decoloraron con solución reguladora que consistía en 10% de

ácido acético, 50% de metanol y 40% de agua destilada durante 30 minutos para visualizar las bandas zimógenas. Una banda de cada gel se escaneó en una computadora con un escáner Hewlett-Packard y las bandas zimógenas se cuantificaron usando un software Biosoft QuantiScan, y los resultados se expresaron en unidades densitométricas arbitrarias. Debido a que sobre el gel impregnado en caseína MMP-1 y MMP-3 no se pudieron diferenciar debido a la movilidad electroforésica similar, se consideró que las bandas zimógenas a 57 kD y 45 kD representan formas latentes y activas de ambos MMP. Un anticuerpo específico para MMP-3 del conejo obtenido de Calbiochem (La Jolla, CA) indicó por el análisis Western que las bandas zimógenas a 57 kD y 45 kD contenían MMP-3; sin embargo, la presencia de MMP-1 no se pudo eliminar debido a que no había disponible un anticuerpo específico para el MMP-1 del conejo. También se observó una banda borrosa a 19 kD o MMP-7 en los geles con caseína; sin embargo, la intensidad de la banda impidió la cuantificación densitométrica reproducible. Con el fin de validar que las bandas zimógenas fueran MMP, se agregó de 0,2 a 20 mM de EDTA a la solución reguladora de desarrollo de varias hileras de control. La actividad catalítica se suprimió con la incubación con EDTA; sin embargo, la adición de 1 μ M de avasimibe a la solución reguladora de desarrollo no

tuvo efecto en la formación de las bandas zimógenas (Figura 1).

Métodos Moleculares: El ARN total se extrajo usando un método de isotiocianato de guanidina tanto en el control de progresión como en los animales tratados con avasimibe (n=8/grupo). El ARN (20 µg) se sometió a electroforesis en 1% formaldehído/gel de agarosa y se mancha en una membrana de nylon (S&S, Keene, NH) en 20 x SSC usando una transferencia capilar durante toda la noche. El análisis "Northern blot" se cocció a 80°C durante 20 minutos, UV entrecruzado, y prehibridizado. Las manchas se hibridizaron a 65°C con sondas radiomarcadas (α -³²PdCTP) de cADN para MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 del conejo, y como un control interno, el cADN ribosómico S9 humano (0,9 kb). Las sondas se generaron por reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa reversa (RT-PCR) del ARN tisular del conejo usando cebador en sentido directo e inverso. Las membranas se lavaron a 65°C en 1% SDS/2 x SSC y cuantificaron las señales usando una fosfoimagen Storm 860 y un software ImageQuant (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA).

Los cebadores en sentido directo e inverso específicos del conejo usados anteriormente fueron preparados para MMP-1 (Fini M.E. et al., Biochemistry, 1987;26:6156-6165), MMP-2 (Matsumoto S. et al., Biochimica et Biophysica Acta,

1996;1307:137-139), MMP-3 (Fini M.E. et al., Arthritis and Rheumatism, 1987;30(11):1254-1264), MMP-9 (Tezuka K. et al., J. Biol. Chem., 1994;269:15006-15009), TIMP-1 (Wang, H. et al., Atherosclerosis, 1996;126:95-104), y TIMP-2 (Wertheimer S.J., y Katz s., Inflamm. Res., 1995;44(Suppl. 2):S121-s122) basado en sus respectivas secuencias publicadas GenBank. Los grupos de cebador a medida para cada MMP y TIMP se sintetizaron por Life Technologies, Inc. (Grand Island, NY). Los criterios para la generación de cebadores en sentido directo e inverso fueron una gama Tm de 60°C a 80°C, escala de 50 nmol y pureza desalada. Estos conjuntos de cebador se usaron con un procedimiento One-Step RT-PCR con el fin de generar los productos PCR usados anteriormente para MMP-1 (1.200 bp), MMP-2 (500 bp), MMP-3 (700 bp), MP-9 (600 bp), TIMP-1 (650 bp), y TIMP-2 (600 bp).

Métodos Citoquímicos: Para la evaluación histológica de las lesiones iliaco-femorales y del arco aórtico, el primer segmento de 1 cm de la arteria iliaco-femoral distal a la bifurcación aórtico-iliaca y la aorta ascendente distal a las válvulas aórticas, respectivamente, fueron fijados en una formalina regulada neutral al 10% durante 24 horas. Los vasos se deshidrataron, se aclararon en xileno, y se infiltraron con parafina fundida (<60°C) usando un autoprocesador Miles Scientific Tissue Tek VIP (Elkhart, IN). Los segmentos

tisulares se embebieron en parafina y se dividieron en secciones a 5 μm con un micrótomo Reichert-Jung adquirido de Baxter (McGraw Park, IL). Con el fin de obtener una completa representación de la apariencia histológica de la lesión iliaco-femoral, se cortaron 3 cintas de 20 secciones cada una. Cada cinta de secciones estaban separadas por un espacio de 100 μm . Tres pares de secciones, es decir, 1 par de cada cinta, se fijaron portaobjetos de vidrio limpios revestidos en 3-aminopropiltriethoxi-silano y se almacenaron hasta que se produjeron manchas. El carácter histológico general y la naturaleza de la matriz extracelular se evaluó en hematoxilina y eosina y secciones manchadas elásticas de Verhoeff. La composición celular de las lesiones se determinó usando un anticuerpo anti-RAM11 al monocito-macrófagos del conejo de DAKO (Carpintería, CA) y anticuerpo de la célula del músculo liso anti-HHF35 de ENZO Diagnostics (New York, NY). La tinción inmuno-citoquímica de monocito-macrófagos y SMC se realizó como se describió previamente.

Métodos Morfométricos: Las secciones de la arteria iliaco-femoral, un lugar de dieta + aterosclerosis inducida por lesión crónica, y el arco aórtico, un lugar reproducible y predecible de lesiones inducidas por hipercolesterolemia, manchadas usando el procedimiento de elástica de Verhoeff o con marcadores inmunoquímicos para monocito-macrófagos, se

usaron para la cuantificación de áreas de lesión y de monocito-macrófagos así como también el tamaño de monocito-macrófagos. Debido a la falta de un lugar predecible para la formación de la lesión aterosclerótica en la aorta torácica descendente, no se realizaron mediciones histológicas de lesiones en esta región. El grado total de la aterosclerosis dentro de la aorta torácica también se midió. Los análisis morfométricos de la arteria ilíaco-femoral se realizaron en una computadora Power Macintosh 8100/80AV usando el programa NIH Image de dominio público (escrito por Wayne Rasband en el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos y disponible en Internet por ftp anónimo de [zipper.nimh.nih.gov](ftp://zipper.nimh.nih.gov) o en el disco floppy de NTIS, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161. Parte PB93-504868). Los análisis morfométricos del arco aórtico y la aorta torácica se llevaron a cabo usando el sistema de análisis de imágenes PGT Imagist II (Princeton, NJ) como se describió previamente. La cuantificación del tamaño de monocito-macrófagos se realizó en secciones contramanchadas con hematoxilina manchada RAM-11 usando el software de análisis de imágenes Image Pro Plus (Media Cybernetics, Silver Spring, MD). Las imágenes de diez campos aleatorios y no superpuestos de áreas RAM-11 (+) dentro de las secciones transversales del arco aórtico se recolectaron a 40 X en un microscopio Leica DMR de cada control y animal tratado con

avasimibe. El área de manchado RAM-11 (+) y la cantidad de núcleos asociados con el inmunoprecipitado se cuantificaron y se calculó el área celular promedio de monocito-macrófago.

La lesión iliaco-femoral y del arco aórtico y las áreas macrófagas y el tamaño macrófago del arco aórtico se determinaron para cada muestra, y el promedio por grupo se calculó en base al área media de muestra. El porcentaje de cobertura de lesión de la aorta torácica también se determinó para cada grupo.

Análisis Estadístico: Todas las comparaciones estadísticas de los datos bioquímicos y morfométricos se realizaron en relación al control de progresión hipercolesterolémico no tratado. La exposición plasmática de colesterol total de los animales durante el transcurso del estudio y durante la fase de tratamiento de la droga se determinaron aplicando la regla trapezoidal a las curvas de tiempo del colesterol. Se usó un análisis del procedimiento de varianza seguido por un ensayo de diferencia menos significativa o un test-t de Student de 1- diseñado para comparaciones hechas en relación al control de progresión no tratado. Para asegurar un resultado imparcial, los datos se recolectaron en una manera a doble ciego. Las muestras fueron atribuidas a sus grupos de tratamiento respectivos después de que se obtuvieron las mediciones bioquímicas y morfométricas.

Se llevaron a cabo estudios in vivo lo que demostró la capacidad del inhibidor ACAT, avasimibe, para limitar directamente la acumulación macrófaga en las placas ateroscleróticas de desarrollo, dando como resultado principalmente lesiones fibromusculares. A los conejos albinos machos de Nueva Zelanda se los alimentó secuencialmente con una dieta de colesterol/grasa durante 9 semanas, una dieta de grasa solamente durante 6 semanas y 25 mg/kg de avasimibe durante 7 a 8 semanas. El avasimibe no tuvo efecto en la exposición plasmática del colesterol total. Los niveles de C_{max} y $AUC(0-24\text{ h})$ en el avasimibe plasmático fueron 178 ng/mL y 2525 ng.h/mL, respectivamente, después de 7 semanas de 25 mg/kg de avasimibe. La IC_{50} contra el ACAT monocito-macrófago humano fue 12 ng/mL cuando se determinó en ausencia de albúmina y los niveles de avasimibe en el arco aórtico fueron 25 ng/gm peso mojado.

Durante la fase de hipercolesterolemia, es decir, las primeras 9 semanas del estudio, los niveles de colesterol total en plasma se elevaron entre 1500 y 2000 mg/dL pero disminuyeron a aproximadamente 500 mg/dL durante la fase subsecuente de normalización dietética de 6 semanas (Figura 2). En la necropsia, los niveles medios de colesterol total en plasma se redujeron en un 70% por avasimibe; sin embargo, no se observaron cambios significativos en los períodos de tiempo

anteriores. Antes del tratamiento con la droga, la exposición del colesterol total en plasma medida por el área debajo de la curva de tiempo de colesterol fue similar entre los grupos de control y con avasimibe, es decir, 117792 y 104422 mg.día/dL, respectivamente. El avasimibe no tuvo efecto en la exposición del colesterol total plasmático durante la fase final del tratamiento de 8 semanas (Figura 3). Los niveles plasmáticos de triglicéridos no fueron afectados por el tratamiento con avasimibe y los valores medios variaron entre 46 y 169 mg/dL.

La Cmax de avasimibe en plasma determinada en un subgrupo de animales tratados con 25 mg/kg de avasimibe durante 7 semanas pero alimentados comparablemente con la dieta de grasa fue 178 (31) ng/mL (Media $\pm$ RSD) con el AUC(0-24) del plasma fue 2525 (33) ng.hr/mL. En extractos del arco aórtico tomados 24 horas después de la dosis después de 8 semanas de recibir 25 mg/kg de avasimibe, las concentraciones de avasimibe fueron 25 ng/gm de peso de tejido húmedo.

En los monocito-macrófagos humanos cultivados, el avasimibe redujo la concentración CE intracelular en una manera dependiente de la dosis mientras que las concentraciones del colesterol libre y los triglicéridos relativamente no tuvieron cambios sobre la gama de 10 a 1000 nM de avasimibe. La IC₅₀ de avasimibe contra monocito-

macrófagos humanos primarios cultivados aislados ACAT fue 25 ± 9 nM o $12 \pm 4,5$ ng/mL (Media $\pm$ SEM).

El contenido de CE aórtico torácico e iliaco-femoral se redujo un 39% y 36%, respectivamente, por avasimibe en relación con el control no tratado y 25% y 39%, respectivamente, cuando se comparó con tiempo cero, es decir, comienzo de la intervención de la droga (Tabla 1). El contenido de colesterol libre aórtico torácico se redujo en un 39%; sin embargo, no se observó ningún cambio en el contenido de fosfolípido total o colesterol libre en la arteria iliaco-femoral.

Los niveles MMP del arco aórtico medido por la zimografía de gelatina y caseína se redujeron siguiendo el tratamiento con avasimibe (Figuras 4 y 5). La densidad de las bandas zimógenas asociadas con 92 kD de gelatinasa (MMP-9 latente) y 88 kD de gelatinasa (MMP-9 activo) se redujo en un 65% y 33%, respectivamente. La densidad de las bandas asociadas con 72 kD de gelatinasa (MMP-2 latente) y 66 kD de gelatinasa (MMP-2 activo) redujeron modestamente de 7 a 20% pero tales cambios no fueron estadísticamente significativos. La densidad de las bandas zimógenas en los geles de caseína asociados con 52 kD (MMP-1 y -2 latente) se redujo en un 52% y 45 kD (MMP-1 y -3 activo) disminuyó un 60% (Figura 6).

Los niveles MMP monocito-macrófago humano cultivado medidos por la zimografía con gelatina no fueron afectados por la administración directa de avasimibe a los cultivos. Después de 25 horas de incubación con 50 µg/mL de acetil-LDL, éster de colesterilo macrófago (CE) y contenido de colesterol libre (FC) determinado por HPLC fue 45% y 55% del colesterol total, respectivamente. El MMP-9 y el MMP-2 latente estuvo presente en Hmdm enriquecido sin CE diferenciado y no se observaron cambios en la cantidad de actividad catalítica después de la incubación con acetil-LDL durante 24 horas. La actividad catalítica se inhibió mediante incubación con EDTA. La incubación directa de hasta 1000 nM de avasimibe con monocito-macrófagos humanos cultivados no tuvo efecto en la actividad catalítica de MMP-9 y MMP-2 latente.

También se observaron cambios en la expresión MMP y TIMP del arco aórtico medido por el análisis Northern con el tratamiento con avasimibe (Figuras 7 a 10 y la Tabla 2). Los niveles mRNA MMP-2 del arco aórtico aumentaron un 135% mientras que los niveles mRNA MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2 disminuyeron un promedio de 28% a 39% después del tratamiento con avasimibe.

La evaluación histológica del arco aórtico y la arteria iliaco-femoral revelaron que las lesiones ateroscleróticas fueron de varios aspectos morfológicos distintos. En ambas

regiones vasculares, las lesiones fueron enriquecidas con macrófago y SMC; sin embargo, la distribución y cantidad relativa de estos tipos de células variaron. En el arco aórtico, los macrófagos estaban ubicados tanto superficialmente como dentro de las regiones íntimas profundas de la lesión mientras que en la arteria ilíaco-femoral los macrófagos fueron predominantemente íntimos profundos y medios. El grado de la complejidad de la lesión como se evidencia por la incidencia de placas fibrosas y lesiones fibroespumosas varió con la región vascular y el grupo de tratamiento. Las lesiones de la placa fibrosa se identificaron como que contenían áreas de basofilia y necrosis íntima, hendiduras de colesterol, y/o deposición de calcio. Las lesiones fibroespumosas se caracterizaron como lesiones enriquecidas con macrófago y SMC sin evidencia de necrosis íntima. En el arco aórtico, del 50% al 62% de los animales de control de progresión y de los animales tratados con la droga presentaron lesiones de placa fibrosas, mientras que el 94% de los animales en el grupo del tiempo cero contenían lesiones fibroespumosas enriquecidas con macrófago. En la arteria ilíaco-femoral, el avasímibe disminuyó la incidencia de las lesiones de placa fibrosas del 50% al 28% de los animales.

Las medidas morfométricas del grado de lesión aterosclerótica y la composición también fueron alteradas. Con

relación a la iniciación de la droga, el tamaño o el grado de la lesión aórtica torácica, del arco aórtico y la lesión iliaco-femoral y el enriquecimiento monocito-macrófago aumentaron en los animales de control a los que se les administró la dieta de alimentos/grasa solamente. El avasimibe redujo el porcentaje de cobertura de la lesión de la aorta torácica de 34% en los animales de control a 20%. El avasimibe disminuyó el área de lesión transversal y el contenido monocito-macrófago del arco aórtico en un 35% y 27%, respectivamente (Figura 11). El tamaño monocito-macrófago dentro del arco aórtico no fue afectado por el tratamiento con avasimibe (Tabla 3). En la arteria iliaco-femoral, el avasimibe disminuyó el contenido monocito-macrófago de las lesiones en un 77% y la relación de área celular RAM-11(+) /área de la lesión de 0,22 a 0,05 (Figura 12).

La inhibición directa de la pared arterial ACAT puede estabilizar potencialmente las lesiones ateroscleróticas y evitar la ruptura de la placa limitando la acumulación macrófaga y reduciendo la expresión de las metaloproteinasas de la matriz. Esta conclusión es sustentada por varios hallazgos del estudio actual que se pueden resumir de la siguiente manera: 1) el avasimibe disminuyó el área de lesión transversal y el contenido monocito-macrófago del arco aórtico enriquecido con célula de espuma en un 35% y 27%,

respectivamente. La reducción en el área monocito-macrófago reflejó un cambio en la cantidad de células y no en el tamaño. 2) en la arteria ilíaco-femoral, el avasimibe disminuyó específicamente el contenido monocito-macrófago de las lesiones en un 77% y la relación de área celular RAM-11(+)/área de la lesión de 0,22 a 0,05. 3) En la ausencia de una reducción de la exposición del colesterol plasmático, el avasimibe disminuyó el contenido CE aórtico torácico e ilíaco-femoral en 39% y 36%, respectivamente. Debido a que el éster de colesterilo es el producto final de la reacción ACAT, estos datos sugieren que el ACAT vascular fue inhibido. 4) Las concentraciones plasmáticas y tisulares de avasimibe fueron 178 ng/mL y 25 ng/mg de peso húmedo, respectivamente. Dichos niveles exceden el requerido para inhibir el ACAT macrófago, es decir, $IC_{50} = 24 \text{ nM}$ o 12 ng/mL, y además sustentar la hipótesis de que se ha presentado la inhibición directa de ACAT vascular. 5) La actividad MMP del arco aórtico medido zimográficamente se redujo en un 33% a 65% y los niveles mRNA MMP-9. TIMP-1 y TIMP-2 del arco aórtico disminuyeron un 28% y 39%. Ambos grupos de cambios fueron asociados con reducciones en el área macrófaga del arco aórtico.

Los estudios sustentan la afirmación de que la inhibición de ACAT altera directamente la progresión de la lesión fibroespumosa limitando su enriquecimiento macrófago y la

expresión de moléculas pro-ateroscleróticas derivadas de macrófago y, a través de la remodelación de la lesión, reduciendo el potencial de ruptura de placa asociado con la elaboración de metaloproteinasas de matriz derivadas de macrófago. Además, las reducciones en la acumulación monocito-macrófago dentro de las lesiones ateroscleróticas o alteraciones en el fenotipo de los monocito-macrófagos además limitan la expresión de las moléculas pro-ateroscleróticas.

Los estudios descriptos anteriormente muestran que los macrófagos con una fuente de MMP y los monocito-macrófagos y las enzimas que degradan la matriz se localizan en las regiones de hombro potencialmente friables de las lesiones ateroscleróticas. También muestran la significancia de la acumulación del éster de colesterol (CE) en la formación de la célula espumosa macrófaga y el reclutamiento del monocito-macrófago. De este modo, estos estudios proporcionan la base para esperar que los inhibidores ACAT limiten *directamente* la acumulación macrófaga en el desarrollo de placas ateroscleróticas, dando como resultado principalmente lesiones fibromusculares. Además, los inhibidores ACAT evitan la desestabilización y/o ruptura de las lesiones ateroscleróticas preestablecidas reduciendo la expresión MMP dentro de la lesión.

Los compuestos a ser empleados en la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral para tratar y prevenir la aterosclerosis. Los compuestos pueden ser administrados por inyección, por ejemplo, de manera intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraduodenal, o intraperitoneal. También, los compuestos se pueden administrar por inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Además, los compuestos se pueden administrar transdérmicamente. Será obvio para los especialistas en el arte que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como el componente activo, ya sea un compuesto como una base libre, ácido, o un sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de tal compuesto. El compuesto activo generalmente está presente en una concentración de aproximadamente el 5% a 95% en peso de la formulación.

Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de

suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegradores de tabletas, o un material de encapsulación.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseados.

Los polvos y las tabletas preferentemente contienen de 5% o 10% a 70% del compuesto activo. Los portadores adecuados son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" intenta incluir la formulación del compuesto activo con el material de encapsulamiento como un portador proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros portadores, está rodeado por un portador, que de este modo se encuentra en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen los comprimidos y grageas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, comprimidos, y grageas se pueden usar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos ácidos grasos o manteca de cacao, primero se fusiona y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y luego solidificar.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones acuosas de propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas se pueden formular en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes adecuados, saborizantes, estabilizantes, y agentes de espesamiento como se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que intentan ser convertidas, poco antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Dichas formas

líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, soluciones reguladoras, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de unidosis. De tal forma, la preparación se subdivide en unidosis que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de unidosis puede ser una preparación envasada, el envase conteniendo cantidades discretas de preparación, tal como tabletas envasadas, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. También, la forma de unidosis puede ser una cápsula, tableta, comprimido, o gragea en sí, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de éstas en forma envasada.

La cantidad del componente activo en una preparación unidosis puede variarse o ajustarse de 1 a 1000 mg, preferentemente de 10 a 100 mg de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, también contener otros agentes terapéuticos compatibles.

Los compuestos utilizados en el método farmacéutico de esta invención se administran a una dosis que es efectiva para inhibir la actividad de esterificación de ACAT. Dichas

cantidades efectivas son aquellas que evitan la acumulación de monocito-macrófago. Los compuestos también se pueden usar profilácticamente en los mismos niveles de dosis. La dosis inicial de aproximadamente 1 mg a 100 mg por kilogramo diariamente será efectiva para prevenir y tratar la aterosclerosis. Se prefiere una gama de dosis diaria de 5 a 75 mg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, la severidad de la condición que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular se encuentra dentro de la especialidad del arte. Generalmente, el tratamiento es iniciado con dosis más pequeñas que son menos que la dosis óptima del compuesto. De allí en adelante, la dosis se aumenta gradualmente hasta alcanzar el efecto óptimo bajo la circunstancia. Para conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea. Las dosis típicas será de 0,1 a 500 mg/kg, e idealmente de 25 a 250 mg/kg.

Los siguientes ejemplos ilustran formulaciones típicas que se pueden utilizar en la invención:

Formulación de la Tableta

Ingrediente	Cantidad (mg)
Compuesto de inhibición ACAT	25
Lactosa	50
Almidón de maíz (para mezcla)	10
Almidón de maíz (pasta)	10
Estearato de magnesio (1%)	5
Total	100

El inhibidor ACAT, lactosa, y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan hasta lograr uniformidad. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 200 mL de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. La pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan a través de un tamiz manual N° 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se lubrican con el estearato de magnesio al 1% y se comprimen en una tableta. Dichas tabletas se pueden administrar a un ser humano de 1 a 4 veces por día para la prevención de la desestabilización de la placa aterosclerótica y/o ruptura.

Preparación de la Solución Oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto de inhibición ACAT	400 mg
Solución de Sorbitol (70% N.F.)	40 mL
Benzoato de sodio	20 mg
Sacarina	5 mg
Colorante rojo	10 mg
Sabor a cereza	20 mg
Agua destilada c.s.	100 mL

La solución de sorbitol se agrega a 40 mL de agua destilada, y el inhibidor ACAT se disuelve en la misma. La sacarina, el benzoato de sodio, el saborizante, y el colorante se agregan y se disuelven. El volumen se ajusta a 100 mL con agua destilada. Cada mililitro de jarabe contiene 4 mg del compuesto de la invención.

Solución Parenteral

En una solución de 700 mL de propilenglicol y 200 mL de agua para inyección se suspenden 20 g de avasimibe. Después de que la suspensión está completa, el pH se ajusta a 6,5 con hidróxido de sodio 1N, y el volumen se lleva a 1000 mL con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se llena en ampollas de 5,0 mL, cada una conteniendo 2,0 mL, y se sellan bajo nitrógeno.

Tabla 1: Aorta Torácica y Contenido Lípido Iliaco-Femoral

Tratamiento	Aorta Torácica*			Arteria Iliaca-Femoral*		
	Éster de colesterilo	Colesterol libre	Fosfolípidos Totales	Éster de colesterilo	Colesterol libre	Fosfolípidos Totales
Control de Tiempo Cero	148,1 ± 20,7	57,9 ± 6,3	49,9 ± 3,0	181 ± 20,8	56,9 ± 3,8	39,3 ± 3,1
Control de Progresión	179,7 ± 17,7	84,9 ± 8,8	63,6 ± 5,0	170,6 ± 13,4	56,7 ± 6,3	38,6 ± 2,7
Avasimibe (25 mg/kg)	110,6 ± 19,4* (-39)	51,7 ± 11,4* (-39)	56,2 ± 6,6 (-12)	110,1 ± 16,4* (-36)	51,3 ± 6,4 (-10)	35,9 ± 7,0 (-7)

N= 16 en el grupo de tiempo cero y de progresión y 8 en el grupo de tratamiento con avasimibe. El valor entre paréntesis representa el cambio de porcentaje del control de progresión.

* Diferencia estadísticamente significativa del control de progresión a p<0,05

* Los datos se expresan como media ± SEM en µg/mg de tejido desgrasado seco.

86

Tabla 2. Niveles mRNA de MMP y TIMP en el Control del Arco Aórtico y los Animales tratados con Avasimibe

	Control de Progresión	Avasimibe (25 mg/kg)
MMP-2	1,11 ± 0,27	2,61 ± 0,26*
MMP-9	1,33 ± 0,35	0,96 ± 0,14
TIMP-1	1,57 ± 0,42	1,11 ± 0,21
TIMP-2	1,22 ± 0,08	0,88 ± 0,03*

Los datos han sido normalizados para la carga del gel basado en el contenido S9 y se expresan como Media ± SEM, n=8/grupo.

* Diferencia estadísticamente significativa del control de progresión a $p < 0,05$.

Tabla 3. Tamaño Monocito-Macrófago del Arco Aórtico

Tratamiento	Tamaño Promedio de Macrófago (μm) ^a
Control en Tiempo Cero	362 ± 41
Control de Progresión	300 ± 26
Avasimibe (25 mg/kg)	281 ± 30

N = 16 en el grupo de tiempo cero y de progresión y 8 en el grupo de tratamiento con avasimibe.

^a Los datos se expresan como media ± SEM. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño promedio de macrófago en $p < 0.05$.

FIGURAS

Las Figuras se proporcionan para ilustrar los datos en varios formatos visuales.

En resumen:

La Figura 1 es una zimografía de gelatina que muestra que el avasimibe no pudo inhibir el MMP-2 y -9 y una zimografía de caseína que muestra que el avasimibe no pudo inhibir el MMP-1 o -3 versus los controles no tratados.

La Figura 2 es un gráfico de línea con barras de error que muestran los niveles medios del colesterol total en plasma durante el transcurso del estudio para los animales tratados con droga versus los controles de progresión no tratados. En ambos grupos, los niveles de colesterol total en plasma se elevaron durante la fase de hipercolesterolemia del estudio (Semana 0 a Semana 9), luego disminuyeron durante la fase subsecuente de normalización dietética de 6 semanas (Semana 9 a Semana 15).

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra la exposición media del colesterol plasmático durante la fase de tratamiento final de 7 semanas del estudio. El Avasimibe no tuvo efecto en los niveles plasmáticos de colesterol total durante las Semanas 15 a 22 en relación a los controles de progresión no tratados.

La Figura 4 es una zimografía de gelatina que muestra la expresión MMP-2 y -9 en el arco aórtico de los conejos hipercolesterolémicos tratados con 25 mg/kg de avasimibe. Los niveles de MMP-2 y -9 se redujeron en relación a los controles de progresión no tratados.

La Figura 5 es una zimografía de caseína que muestra la expresión MMP-1 o -3 en el arco aórtico de los conejos hipercolesterolémicos tratados con 25 mg/kg de avasimibe. Los niveles de MMP-1 o -3 se redujeron en relación a los controles de progresión no tratados.

La Figura 6 es un gráfico de barras que muestra las mediciones medias de densitometría de las bandas zimógenas latentes y activas de MMP-9, -2, y -1 y -3. La reducción en los niveles de las formas latentes y activas de MMP-9 y -1 y -3 fueron estadísticamente significativas mientras que aquellos para MMP-2 no fueron comparados con los controles de progresión no tratados.

La Figura 7 es un análisis "Northern blot" de la expresión mRNA de MMP-2 en el arco aórtico. Los niveles de mRNA MMP-2 del arco aórtico aumentaron en los animales tratados con avasimibe versus los controles de progresión no tratados.

La Figura 8 es un análisis "Northern blot" de la expresión mRNA de MMP-9 en el arco aórtico. Los niveles de mRNA MMP-9

del arco aórtico disminuyeron en los animales tratados con avasimibe versus los controles de progresión no tratados.

La Figura 9 es un análisis "Northern blot" de la expresión mRNA MMP-1 en el arco aórtico. Los niveles de mRNA TIMP-1 del arco aórtico disminuyeron en los animales tratados con avasimibe versus los controles de progresión no tratados.

La Figura 10 es un análisis "Northern blot" de la expresión mRNA TIMP-2 en el arco aórtico. Los niveles de mRNA TIMP-2 del arco aórtico disminuyeron en los animales tratados con avasimibe versus los controles de progresión no tratados.

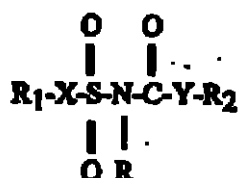
La Figura 11 es un gráfico de barras que describe una evaluación morfométrica del grado de aterosclerosis dentro de la aorta torácica y la lesión transversal y el área macrófaga dentro del arco aórtico. En relación con la iniciación de la droga, la aorta torácica, el arco aórtico, y el tamaño o grado de lesión iliaco-femoral y el enriquecimiento monocito-macrófago aumentaron en los animales de control de progresión no tratados a los que se les administró sólo la dieta alimentos/grasa.

La Figura 12 es un gráfico de barras que describe una evaluación morfométrica de la lesión transversal iliaco-femoral y el área macrófaga. El avasimibe disminuyó el contenido monocito-macrófago de las lesiones y la relación de

área celular RAM-11(+) /área de lesión en relación a los
controles de progresión no tratados.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para inhibir la acumulación de monocito-macrófago en lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, que necesita de tal tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor ACAT.
2. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es un compuesto de la fórmula



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma donde:

X e Y se seleccionan de oxígeno, azufre y (CR'R'') donde n es un número entero de 1 a 4 y R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, aciloxi de C₂-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, fenilo opcionalmente sustituido o R' y R'' juntos forman un cicloalquilo de C₃-C₁₀ o un carbonilo;

R es hidrógeno, un alquilo recto o ramificado o de 1 a 8 átomos de carbono o bencilo;

R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de

(a) fenilo o fenoxi cada uno es no sustituido o es sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de fenilo,

un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado;

fenoxi,

hidroxi,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

trifluorometilo,

-COOH,

-COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$ donde p es cero o 1 y cada uno de R_3 y R_4 se selecciona de hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono;

(b) 1- o 2-naftilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de fenilo,

un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que es recto o ramificado;

hidroxi,

fenoxi,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

trifluorometilo,

-COOH,

-COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$ donde p , R_3 y R_4 tienen los significados definidos anteriormente;

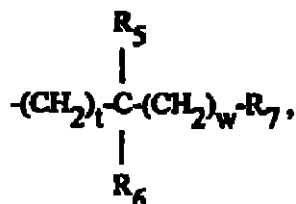
(c) arilaquilo;

(d) una cadena alquilo recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y que es saturada o contiene de 1 a 3 enlaces dobles;

o

(e) adamantilo o un grupo cicloalquilo donde el grupo funcional cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

3. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de un fenilo sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 5; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R_5 es hidrógeno, R_6 se puede seleccionar de los grupos definidos para R_7 ; y R_7 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, $-COOH$, $-COO$ alquilo, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o $-(CH_2)_pNR_3R_4$;

X es oxígeno;

Y es $(CR'R'')_n$; y

R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, p , R_3 , R_4 , R' y R'' tienen los significados que se definieron anteriormente en la Reivindicación 2.

4. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(Fenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)-fenil éster del ácido sulfámico,

[Adamantanoacetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Decanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Dodecanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

trans-[(2-fenilciclopropil)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

(Oxofenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

[2-trifluorometilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

(Ciclopentilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

(Ciclohexilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

(Difenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

(Trifenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

[(1-fenilciclopentil) carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

(Ciclohexilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

[(9H-fluoren-9-il)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,6-
bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bis(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(Acetiloxi)[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-
bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Hidroxi[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-
metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[Fluoro[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis-(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

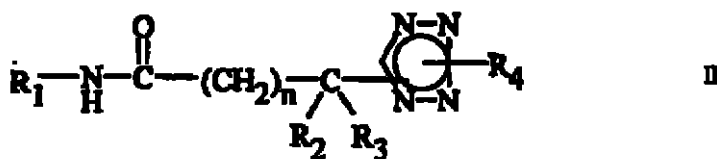
Sal de sodio de (3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bis(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis-(1-
metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis-(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico y

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(fenil)-
fenil éster del ácido sulfámico.

5. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto administrado es [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico.
6. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es un compuesto de la fórmula



donde n es 0, 1 ó 2;

donde R_1 se selecciona de

- (a) fenilo que es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y
que es recto o ramificado,

alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y
que es recto o ramificado,

alquiltio que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y
que es recto o ramificado,

hidroxi,

fenilo,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

ciano,

trifluorometilo,

-COOH,

-COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

$-(CH_2)_mNR_5R_6$ donde m es cero o 1, y cada R_5 y R_6 es hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

(b) 1- o 2-naftilo que es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

hidroxi,

flúor,

cloro,

bromo,

nitro,

ciano,

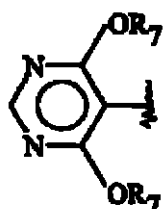
trifluorometilo,

-COOH,

-COOalquilo donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado,

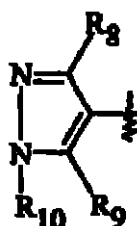
-(CH₂)_mNR₅R₆ donde m, R₅ y R₆ tienen los significados que se definieron anteriormente;

(c) el grupo



donde R₇ es un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y es recto o ramificado;

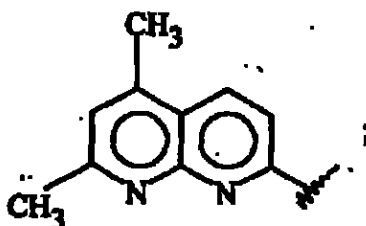
(d) el grupo



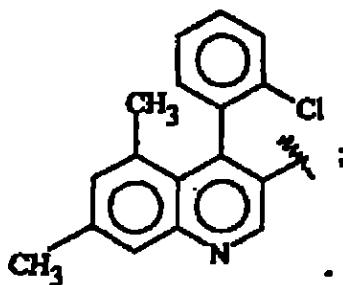
donde R₈ y R₉ es alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo y R₁₀ es un grupo hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono que es saturado o insaturado que contiene un enlace doble y 2 enlaces dobles no adyacentes; fenilo; fenilo sustituido con 1.

a 3 sustituyentes seleccionados del alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalquilo}$ donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono y es recto o ramificado o $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}_3\text{R}_5$ donde m, R_3 y R_5 son como se definieron anteriormente; o un grupo heteroarilo seleccionado de 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo, 2- o 3-pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo o 3- ó 4-piridazinilo y las N-óxidos de los mismos;

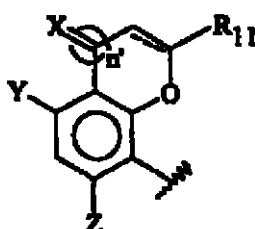
(e) el grupo



(f) el grupo



- (g) un grupo hidrocarburo recto o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono que es saturado o insaturado que contiene 1 enlace doble o 2 enlaces dobles no adyacentes;
- (h) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;
- (i) un grupo heteroarilo seleccionado de 2-, 3- o 4-piridilo que es no sustituido o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o 2-, 4- ó 5-pirimidinilo y los N-óxidos de los mismos;
- (j) el grupo

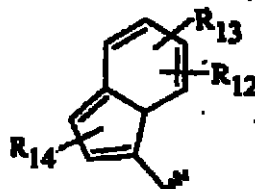
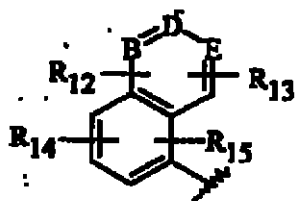


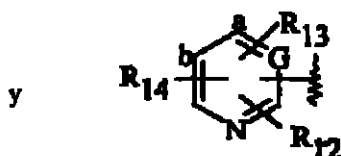
donde --- denota un enlace simple o doble; Y y Z son cada uno independientemente hidrógeno, un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono o halógeno;

X es oxígeno o 2 átomos de hidrógeno;

R₁₁ es hidrógeno o un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono y n' es cero o 1; o

- (k) se selecciona del grupo





donde R₁₂, R₁₃, R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno un grupo alquilo recto o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y un grupo alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, cicloalquiltio de 5 a 7 átomos de carbono, fenilalquiltio en que el alquilenos es de 1 a 4 átomos de carbono, feniltio sustituido, heteroariltio o heteroariloxi; y B, D, E y G son nitrógeno o carbono donde uno o más B, D y E es nitrógeno; con la condición de que cuando G = nitrógeno el grupo se une al átomo de nitrógeno de Fórmula I en la posición 4- o 5- del anillo de pirimidina (a o b);

donde R₂ y R₃ son iguales o diferentes y se seleccionan de:

- (a) hidrógeno, halógeno o uno de R₂ y R₃ es hidroxil;
- (b) un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono;
- (c) un grupo fenilo o fenilalquilo donde el alquilenos es de 1 a 4 átomos de carbono y que el anillo de fenilo no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del alquilo recto o ramificado que tiene de

- 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiltio, recto o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxí, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, nitro, fenilo o $(CH_2)_mNR_5R_6$ donde m, R_5 y R_6 tienen los significados definidos anteriormente;
- (d) un grupo alquenilo recto o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; o
- (e) R_2 y R_3 se toman juntos con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo alquilideno de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilideno o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono; o
- (f) cuando R_2 es hidrógeno, F, alquilo de átomos C_{1-12} , R_3 es un heteroarilo seleccionado de un grupo monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico fusionado que contiene al menos 1 a 4 heteroátomos en al menos un anillo, dichos heteroátomos son nitrógeno, oxígeno o azufre y combinaciones de los mismos, dicho grupo heteroarilo es no sustituido o sustituido con un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y los N-óxidos de los mismos;
- (g) 1- o 2- naftilo que es no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y que es recto o ramificado,

alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y que es recto o ramificado;

donde R_4 es una cadena hidrocarburo recta o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y es saturada o insaturada y tiene 1 enlace doble o tiene 2 enlaces dobles no adyacentes o es alquiltio que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y es saturada; o una sal farmacéuticamente aceptable o isómero enantiomérico individual de la misma.

7. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de

(±) 2-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N, α -difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

111

8. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

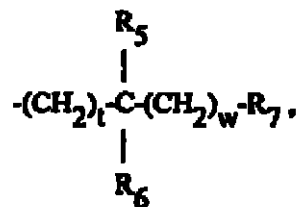
(±)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(+)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(-)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

9. Un método para inhibir la expresión de metaloproteinasas de matriz en lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor ACAT.
10. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9 para inhibir la expresión de metaloproteinasas de matriz en lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I más arriba.

11. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de un fenilo sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 5; R_3 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R_5 es hidrógeno, R_6 se puede seleccionar de los grupos definidos para R_7 ; y R_7 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, $-COOH$, $-COO$ alquilo, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o $-(CH_2)_pNR_3R_4$;

X es oxígeno;

Y es $(CR'R'')_n$; y

R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, p, R₃, R₄, R' y R'' tienen los significados que se definieron anteriormente en la Reivindicación 10.

12. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(Fenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)-fenil éster del ácido sulfámico,

[Adamantanoacetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Decanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Dodecanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

trans-[(2-fenilciclopropil)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Oxofenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-trifluorometilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclopentilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Difenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Trifenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(1-fenilciclopentil)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(9H-fluoren-9-il)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(Acetiloxi)[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Hidroxi[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Fluoro[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de (3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico y

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(fenil)-
fenil éster del ácido sulfámico.

13. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto administrado es [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico.

14. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9 para inhibir la expresión de metaloproteinasas de matriz en lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula II más arriba.

15. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de

(±) 2-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N, α -difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida.

16. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

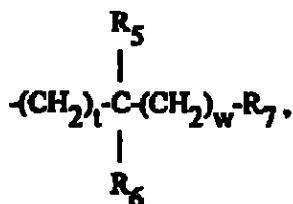
(±)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(+)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(-)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

17. Un método para inhibir la desestabilización de lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor ACAT.

18. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17 para inhibir la desestabilización de lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I más arriba.
19. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de un fenilo sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 5; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R_5 es hidrógeno, R_6 se puede seleccionar de los grupos definidos para R_7 ; y R_7 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, nitro,

trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalquilo}$, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$;

X es oxígeno;

Y es $(\text{CR}'\text{R}'')_n$; y

R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, p, R_3 , R_4 , R' y R'' tienen los significados que se definieron anteriormente.

20. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(Fenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)-fenil éster del ácido sulfámico,

[Adamantanoacetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-
2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Decanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

(Dodecanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-
metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-
metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-
metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-
metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

trans-[(2-fenilciclopropil)carbonil]-2,6-bis(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del
ácido sulfámico,

[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del
ácido sulfámico,

[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster
del ácido sulfámico,

(Oxofenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del ácido
sulfámico,

[2-trifluorometilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del
ácido sulfámico,

(Ciclopentilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster
del ácido sulfámico,

(Ciclohexilacetil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del
ácido sulfámico,

(Difenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del ácido
sulfámico,

(Trifenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del ácido
sulfámico,

[(1-fenilciclopentil) carbonil]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del
ácido sulfámico,

(Ciclohexilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster
del ácido sulfámico,

(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster
del ácido sulfámico,

[(9H-fluoren-9-il) carbonil]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del
ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil) fenil]-2-propenil]-2,6-
bis(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil) fenil]propil]-2,6-bis(1-
metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[(Acetiloxi)[2,4,6-tris(1-metiletil) fenil]acetil]-2,6-
bis(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[Hidroxi[2,4,6-tris(1-metiletil) fenil]acetil]-2,6-bis(1-
metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[Fluoro[2,4,6-tris(1-metiletil) fenil]acetil]-2,6-bis-(1-
metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de (3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bis(1-
metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis-(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico y

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(fenil)-fenil éster del ácido sulfámico.

21. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto administrado es [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico.

22. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17 para inhibir la desestabilización de lesiones ateroscleróticas en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula II más arriba.

23. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de

(±) 2-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N,α-difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida.

24. Un método de acuerdo con la Reivindicación 17, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(±)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(+)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

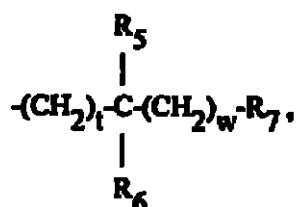
(-)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

25. Un método para prevenir la ruptura de la placa aterosclerótica en un mamífero, incluyendo al ser humano, que necesita tal tratamiento que comprende la

administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquier inhibidor ACAT.

26. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25 para prevenir la ruptura de la placa aterosclerótica en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I más arriba.

27. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de un fenilo sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 5; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R_5 es hidrógeno, R_6 se puede seleccionar de los grupos definidos para R_7 ; y R_7 es fenilo o fenilo

sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxí, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalquilo}$, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$;

X es oxígeno;

Y es $(\text{CR}'\text{R}'')_n$; y

R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, p, R_3 , R_4 , R' y R'' tienen los significados que se definieron anteriormente.

28. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(Fenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)-fenil éster del ácido sulfámico,

[Adamantanoacetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Decanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Dodecanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

trans-[(2-fenilciclopropil) carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Oxofenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2-trifluorometilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclopentilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Difenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Trifenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(1-fenilciclopentil)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(9H-fluoren-9-il)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(Acetiloxi)[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Hidroxi[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Fluoro[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de (3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis-(1-metiletil) fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico y

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(fenil)-fenil éster del ácido sulfámico.

29. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25, caracterizado porque el compuesto administrado es [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico.

30. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25 para prevenir la ruptura de la placa aterosclerótica en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula II más arriba.

31. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de

(±) 2-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N, α -difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida.

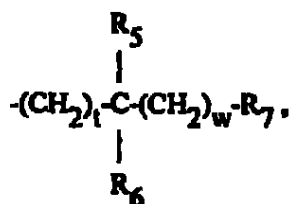
32. Un método de acuerdo con la Reivindicación 25, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(±)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(+)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(-)N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

33. Un método para tratar la angina inestable en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor ACAT efectivo para tratar la angina inestable.
34. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33 para tratar la angina inestable en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I más arriba.
35. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33, donde R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de un fenilo sustituido, o



donde t y w son independientemente un número entero de 0 a 4 con la condición de que la suma de t y w no sea superior a 4

a 5; R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o cuando R_5 es hidrógeno, R_6 se puede seleccionar de los grupos definidos para R_7 ; y R_7 es fenilo o fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo recto o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, fenoxi, hidroxil, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, $-\text{COOH}$, $-\text{COOalquilo}$, donde alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono o $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_3\text{R}_4$;

X es oxígeno;

Y es $(\text{CR}'\text{R}'')_n$; y

R es hidrógeno

donde n es un número entero de 1 ó 2 y fenilo sustituido, p, R_3 , R_4 , R' y R'' tienen los significados que se definieron anteriormente.

36. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(Fenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,4,6-tris(1-metiletil)-fenil éster del ácido sulfámico,

[Adamantanoacetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,6-bis(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metil-etil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Decanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Dodecanoil)-2,6-bis-(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)-N-[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]bencenoacetamida,

2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

Sal de sodio de 2,6-Bis(1-metiletil)fenil[[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]metil]-sulfonil]carbamato,

(1-oxo-3,3-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,6-diclorofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

trans-[(2-fenilciclopropil)carbonil]-2,6-bis(1-
metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[2,5-dimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2,4,6-trimetilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil) fenil
éster del ácido sulfámico,

[2-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

[3-tiofenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

[2-metoxifenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster
del ácido sulfámico,

(Oxofenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido
sulfámico,

[2-trifluorometilfenil(acetil)]-2,6-bis(1-metiletil)fenil
éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del
ácido sulfámico,

(Ciclopentilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Difenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Trifenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(1-fenilciclopentil)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-2-fenilbutil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(Ciclohexilfenilacetil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

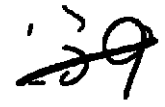
(1-oxo-2,2-difenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[(9H-fluoren-9-il)carbonil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

(1-oxo-3-fenilpropil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]-2-propenil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]propil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,



[(Acetiloxi)[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Hidroxi[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[Fluoro[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

Sal de sodio de (3-metil-1-oxo-2-fenilpentil)-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico,

[[2,6-bis(1-metiletil)fenoxi]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico y

[[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(fenil)-fenil éster del ácido sulfámico.

37. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33, caracterizado porque el compuesto administrado es [[2,4,6-tris(1-metiletil)fenil]acetil]-2,6-bis(1-metiletil)fenil éster del ácido sulfámico.

38. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33 para tratar la angina inestable en un mamífero, incluyendo al ser humano, en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula II más arriba.

39. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de

(±) 2-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N, α -difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida.

40. Un método de acuerdo con la Reivindicación 33, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

(±) N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(+) N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

(-) N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-(2-dodecil-2H-tetrazol-5-il)-2-fenil-acetamida.

41. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de:

N-[2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-dodecil-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Tetradecil-N-(2,4,6-tri-metoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-(4,6-Dimetoxi-5-pirimidinil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-acetamida;

N-(4,6-Dimetoxi-5-pirimidinil)-2-dodecil-1H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(3-metil-2-piridinil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2H-tetrazol-5-acetamida;

1-Dodecil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±) 2-Dodecil-N, α -difenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Octil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Hexadecil- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(4,6-Dimetoxi-5-pirimidinil)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-(5,7-Dimetil-1,8-naftiridina-2-il)-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil- α -fenil-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-Ciclopropil-2-dodecil- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil- α -fenil-N-2-piridinil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-N-(3-metil-2-piridinil)- α -fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-N-(3-metil-2-piridinil)-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida, N-óxido;

(±)-N-(1,1-Dimetiletíl)-2-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-(2-piridil)-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-Bis(1-metiletíl)fenil]-2-dodecil-α-2-piridinil-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-α,α-dimetil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-α,α'-(2-propenil)-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

1-(2-Dodecil-2H-tetrazol-5-il)-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-iclopentanocarboxamida;

2-Tridecil-α,α-dimetil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

2-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-propanamida;

N-(2,6-bis(1-Metiletíl)fenil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-propanamida;

N-(2,4-Difluorofenil)-2-dodecil-2H-tetrazol-5-propanamida;

1-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-1H-tetrazol-5-propanamida;

(±)-n-(2,4-Difluorofenil)-1-dodecil-α-fenil-1H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil)fenil]-1-dodecil-α-fenil-1H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-metil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-2-naftalenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-α-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-dodecil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-metil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-fenilmetil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-ciclohexil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)2H-tetrazol-5-acetamida;

(-)-2-Dodecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2-H-tetrazol-5-acetamida $[\alpha]_D = -58^\circ$ (1% en CH₃OH);

(+)-2-Dodecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2H-tetrazol-5-acetamida $[\alpha]_D = +55,1^\circ$ (1% en CH₃OH);

(±)-N-[2,6-Bis(1-Metiletil)fenil]-2-dodecil-α-fluoro-α-fenil-2H-tetrazol-5-acetamida;

(±)-2-Dodecil-α-fluoro-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxi fenil)-
2H-tetrazol-5-acetamida;

N-[2,6-bis(1-Metiletil) fenil]-5-decil-2H-tetrazol-2-
acetamida;

N-[2,6-bis(1-Metiletil) fenil]-5-dodecil-2H-tetrazol-2-
acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil) fenil]-5-dodecil-α-fenil-2H-
tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil) fenil]-5-dodecil-α-pentil-2H-
tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-[2,6-bis(1-Metiletil) fenil]-5-(dodeciltio)-α-fenil-
2H-tetrazol-2-acetamida;

(±)-5-Decil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-
2-acetamida;

5-Dodecil-N-(2,4,6-trimetoxi-fenil)-2H-tetrazol-2-
acetamida;

(±)-5-Dodecil-α-fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-
tetrazol-2-acetamida;

(±)-5-Dodecil-α-pentil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-
tetrazol-2-acetamida;

(±)-N-(2,4-Difluorofenil)-5-dodecil-α-fenil-2H-tetrazol-2-
acetamida;

146

5-Dodecil- α , α -dimetil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida;

($\pm$)-5-(Dodeciltio)- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida; o

($\pm$)-5-(Dodecilsulfinil)- α -fenil-N-(2,4,6-trimetoxifenil)-2H-tetrazol-2-acetamida.

42. Un método de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto administrado se selecciona de

Sal monosódica del ácido 4-hexadecilamino-benzoico;

Sal monosódica de 3,5-Dimetil-1-[5-(1,4,5-trifenil-2H-imidazol-2-ilsulfanil)-pentil]-1H-pirazol;

Ácido 8-(1,4,5-Trifenil-2H-imidazol-2-iloxi)-octanoico;

(2,6-diisopropil-fenil)-amida del ácido 9-Bromo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepina-11-carboxílico;

5-((3,5-Di-terc-butil-4-hidroxi-fenilamino)-{[4-(2,2-dimetil-propil)-bencil]hexil-amino}-metileno)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona;

3-(2,4-Difluoro-fenil)-1-[4-(2,2-dimetil-propil)-bencil]-1-heptil-urea;

1-Heptil-1-[4-(3-metil-butil)-bencil]-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-urea;

177¹⁴⁶

3-(2,4-Difluoro-fenil)-1-[5-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-pentil]-1-heptil-urea;

1-Butil-3-{2-[3-(5-etil-4-fenil-imidazol-1-il)-propoxi]-6-metil-fenil}-urea;

1-(2-{2-[4-(2,2-Dimetil-propil)-fenil]-etil}-4,6-difluoro-fenil)-3-heptil-urea;

(1-fenil-etil)-amida del ácido octadeca-9,12-dienoico;

Etil éster del ácido 3-(1H-Indol-3-il)-2-octadec-9-enoilamino-propiónico;

3-(Dimetil-nonil-silanil)-N-(1-fenil-2-p-tolil-etil)-propionamina;

(6-metil-2,4-bis-metilsulfanil-piridin-3-il)-amida del ácido (R)2-Hexil-decanoico;

N-[2-(3,5-Di-terc-butyl-4-hidroxi-fenil)-etil]-4-fluorobencenosulfonamida;

2-(2-Etoxi-etilsulfanil)-4,5-difenil-1H-imidazol;

4-Ciano-N-[2-(4-ciano-fenil)3-metil-5,5-bis-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-imidazol-4-il]-N-metilbenzamida;

Etil éster del ácido 1-{3-[3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2-fenetil-2H-cromen-6-iloxi]-propil}-ciclopentanocarboxílico;

1-[4-(2-Cloro-fenil)-2-etil-tieno[2,3-b]piridin-5-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

147

1-(2-Ciclohexil-[1,3]ditiolan-2-ilmetil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea;

1-Cicloheptil-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilmetil)-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-urea;

1-{2-[4-(1,2-Dimetoxi-etoxi)-fenil]-etil}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-heptil-urea;

Ácido 2-(4-{2-[3-(2,4-Dimetoxi-fenil)-1-heptil-ureido]-etil}-fenoxi)-2-metil-propiónico;

3-(2,4-Difluoro-fenil)-1-octil-1-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-5-il)-urea;

N-(2,6-Diisopropil-fenil)-2-octadecilsulfanil-acetamida,
(2,6-diisopropil-fenil)-amida del ácido 2-Bromo-6,11-dihidro-dibenzo[b,e]oxepin-1-carboxílico;

(±)N-(1,2-Difenil-etil)-3-(2-heptiloxi-fenil)-propionamida;

(7-metoxi-4-oxo-croman-8-il)-amida del ácido 2,2-Dimetil-dodecanoico;

(Z)1-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-il)-octadec-9-en-1-1;

[2-(2-octadec-9-enoilamino-etilcarbamoil)-etil]-amida del ácido (Z)2,2,5,5-Tetrametil-[1,3]dioxano-4-carboxílico;

1-Bencil-1-(5-metil-3-fenil-benzofurano-2-ilmetil)-3-(2,4,6-trifluoro-fenil)-urea;

5-Cloro-3-o-tolil-benzofurano-2-ácido carboxílico (2,6-diisopropil-fenil)-amida;

2-(2,4a-Dimetil-4a,5-dihidro-naftalen-1-ilsulfanil)-N-(2-[(6,6-dimetil-hepta-2,4-diinil)-pentil-amino]-etil)-acetamida;

[2-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-il)-1-fenil-etil]-amida del ácido (Z)Octadec-9-enoico;

N-(4-Dihexilamino-6-mercapto-2-metil-pirimidin-5-il)-4-(fenil-propil-amino)-butiramida;

(Z)1-(6,7-Dimetoxi-3-fenil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-octadec-9-en-1-1;

(trans)1,4-Bis-(4-metoxi-fenil)-3-(3-fenil-propil)-azetidin-2-1;

1-Butil-3-(2-dimetilamino-6-[3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propoxi]-fenil)-urea;

1-(2-Dimetilamino-6-[3-(4-fenil-imidazol-1-il)-propoxi-fenil]-3-pentil-urea;

1-(2-Dimetilamino-6-[3-(5-metil-4-fenil-imidazol-1-il)-propoxi]-fenil)-3-pentil-urea;

1-(2-(2-[4-(2,2-Dimetil-propil)-fenil]-etil)-4,6-difluoro-fenil)-3-heptil-urea;

(4S-trans)6-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanilmetil)-4-hidroxi-4-metil-tetrahidro-pirán-2-1;

2-(3-[1,3]Dioxan-2-il-propilsulfanil)-4,5-difenil-1H-imidazol;

3,3,5-trimetil-ciclohexil éster del ácido hidroxifenil-acético;

1-(11-hidroxi-4-metoxi-9-metil-5-oxo-5H,7H-6,12-dioxadibenzo[a,d]-cicloocten-3-il)-3-metil-butil éster del ácido acético;

Ácido 10-Hidroxi-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptametil-4-octadecanoiloxi-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-eicosahidro-piceno-2-carboxílico;

2-[3-(2,2-dimetil-propil)-3-nonil-ureido]-ciclohexil éster del ácido 3-[(2,2,5,5-Tetrametil-[1,3]dioxano-4-carbonil)-amino]-propiónico;

1-(2,6-Diisopropil-fenil)-3-(2-p-tolil-heptil)-urea;

1-[4-(2-Cloro-fenil)-6,8-dimetil-quinolin-3-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

1-[4-(2-Cloro-fenil)-6,7-dimetil-2-oxo-2H-cromen-3-il]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea;

(S) 1-[6-Bromo-5-(2-cloro-fenil)-1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-7-il]-3-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etil)-urea;

3-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)sulfanilmetil-1-metil-piperidina;

2-(5,5-Dimetil-[1,3]dioxan-2-il)-4,5-difenil-1H-imidazol;

150

Etil éster del ácido 2,2-Dimetil-5-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-propil-croman-6-iloxi]-pentanoico;

N-(4-Hexadecilamino-benzoil)-4-metil-bencenosulfonamida;

2-(4-Cloro-fenil)-6-ciclohexil-4-(2-oxo-fenil-etil)-6,7-dihidro-4H-1,4,6,8,a-tetraaza-s-indaceno-5,8-dil;

Dietil éster del ácido [2-(3-terc-Butil-4-hidroxinaftalen-1-il)-1-(dietoxi-fosforil)-vinil]-fosfónico;

5-[1-(acetiloxi)-3-metilbutil]-2'-(hidroximetil)-4-metoxi-4'-metilspiro[bencenofuran-2-(3H),1'-ciclohexa-2',4'-dieno]-3,6'-dil;

5-[1-(acetiloxi)-3-metilbutil]-4-metoxi-4'-metil-3,6-dioxospiro[bencenofurano-2(3H),1'-ciclohexa-2',4'-dieno]-2'-carboxaldehído;

Ácido (3α, 4α, 22α, 24α)-3-hidroxi-22-[(1-oxooctadecilo)oxi]-24-norolean-12-en-29-oico;

1-[5-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-sulfinil)-pentil]-3,5-dimetil-1H-pirazol;

N-butil-3-[[4-deciloxifenil)carbonil]-amino]-4-(metiltio)-benzamida;

N,N',1,11-Undecanodilbis[2,3-dihidro-2-metil]-1H-indol-1-carboxamida;

N,N'-[1,3-Fenilenobis(metileno)]bis[N-cicloheptil-N'-[4-(dimetilamino)fenil]]-urea; y

1-[5-[(S)-(4,5-Difenil-1H-imidazol-2-il)sulfinil]pentil]-
4,5-dihidro-3,5-dimetil-1H-pirazol.

RESUMEN

Esta invención es la administración de un inhibidor ACAT para prevenir la acumulación de monocito-macrófago y la expresión MMP en las lesiones ateroscleróticas. Además, esta invención se relaciona con métodos para inhibir la desestabilización y/o ruptura de placas ateroscleróticas y el tratamiento de la angina inestable.

PREVENTION OF PLAQUE RUPTURE BY ACAT INHIBITORS

BACKGROUND OF THE INVENTION

Compounds that inhibit acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase are known as ACAT inhibitors. Certain ACAT inhibitors and the methods for preparing them are taught in United States Patent 5,491,172 and its divisional 5,633,287, which are hereby incorporated by reference. The use of the compounds taught is the treatment of hypercholesterolemia and atherosclerosis.

United States Patent 5,441,975 teaches ACAT inhibitors, especially N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide. This and other United States Patents in the same patent family—5,646,170; 5,693,657; and 5,366,987—are hereby incorporated by reference. The use of the compounds is treatment of hypercholesterolemia and atherosclerosis.

PCT/US99/13948 filed June 18, 1999, teaches coadministration of ACAT and MMP inhibitors for the reduction of both macrophage and smooth muscle cell components of atherosclerotic lesions. The patent application is hereby incorporated by reference. The application teaches methods of preventing plaque rupture and promoting lesion regression.

None of these references disclose the use of an ACAT inhibitor alone to reduce monocyte-macrophage accumulation and MMP expression in atherosclerotic plaques.

An integral process in the pathogenesis of atherosclerosis is the cholesteryl ester (CE) enrichment of the arterial wall. Cholesteryl ester enrichment can occur by passive influx and extracellular deposition of plasma lipoproteins, active cellular metabolism, and active intracellular storage. In man, arterial CE content increases from approximately 2% to 50% of total vessel lipid over 70 years (Small D., Arteriosclerosis, 1988;8:103-129) with a change in the cholesteryl oleate/linoleate ratio from 0.8 to 2.9 (Smith E.B., Evans P.H. and Downham M.D., J. Atheroscler. Res., 1967;7:171-186). The change in fatty acyl pattern is a reflection of a change in the relative amounts of lipoprotein-derived CE,

cholesteryl linoleate, and ACAT-derived cholesteryl oleate (Smith E.B., Evans P.H. and Downham M.D., J. Atheroscler. Res., 1967;7:171-186). Brown and Goldstein have shown that in the 2 compartment model of cholesteryl ester cycling in the macrophage, lipoprotein-derived cholesteryl linoleate is hydrolyzed and the free cholesterol is reesterified with oleoyl-CoA by ACAT to form intracellular cholesteryl oleate enriched lipid droplets (Brown M.S. and Goldstein J.L., Ann. Rev. Biochem., 1983;52:223-261). Concomitant with the changes in CE content and fatty acyl pattern is the influx of monocyte-macrophages and smooth muscle cells (Haust M.D. in: Moore S., ed., Vascular Injury and Atherosclerosis, New York: Marcel Dekker, 1981;1-23). Thus, under conditions of excessive cholesterol accumulation in the vascular wall, acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT), a primary enzyme responsible for cholesterol esterification, appears responsible for the generation of the hallmark of atherosclerosis, namely, the monocyte-macrophage foam cell.

Given the involvement of ACAT in atherosclerotic lesion development and macrophage foam cell formation, inhibitors of ACAT have been evaluated for their antiatherosclerotic activity. Such agents have been shown to effectively reduce lesion development to varying degrees. However, in almost every study the interpretation of the data was confounded by changes in plasma total cholesterol [(i) Krause B.R. and Bocan T.M.A., in: Ruffolo R.R. and Hollinger M.A., eds. Inflammation: Mediators and Pathways, 1995;173-198 (ii) Krause B.R., Sliskovic D.R. and Bocan T.M.A., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1995;4:353-387 (iii) Roth B.D., Drug Discovery Today, 1998;3:19-25 (iv) Bocan T.M.A. Curr. Pharm. Design, 1998;4:39-53]. When plasma total cholesterol levels were unaltered by drug administration and systemic levels of drug were achieved, rather striking reductions in lesion extent, cholesteryl ester enrichment and macrophage foam cell involvement were noted (Bocan T.M.A., Bak Mueller S., Uhlendorf P.D., Newton R.S. and Krause B.R., Arterioscler. Thromb., 1991;11:1830-1843).

In the studies cited above, the various ACAT inhibitors were administered in a cholesterol-containing diet, and shown to limit the development of the macrophage enriched fatty streak or fibrofoamy lesions. In contrast to the previous cholesterol-fed animal studies, we have evaluated the effect of the ACAT inhibitor, sulfamic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl-2,6-bis(1-

methylethyl)phenyl ester] (hereinafter Avasimibe) in a model in which advanced fibrous plaque-like lesions develop. In order to develop advanced atherosclerotic lesions and limit the effect of plasma cholesterol lowering on changes in lesion endpoints, rabbits were switched from a cholesterol/fat diet to a chow/fat diet prior to administration of sulfamic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester. Previous studies indicate that, in rabbits, reductions in plasma cholesterol levels tend to result in an advancement of atherosclerotic lesions rather than regression of atherosclerosis [(i) Constantinides P., Booth J. and Carlson G., Arch. Pathol., 1960;70:80-92 (ii) Constantinides P., J. Atheroscler. Res., 1961;1:374-385].

Monocyte-macrophage foam cells have recently been implicated in atherosclerotic lesion destabilization and rupture (Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S. and Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995;92:402-406). With atherosclerotic lesion development there is an increase in the expression of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3, MMP-7 and MMP-9 [(i) Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S. and Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995;92:402-406 (ii) Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. and Libby P., J. Clin. Invest., 1994;94:2493-2503 (iii) Nikkari S.T., O'Brien K.D., Ferguson M., Hatsukami T., Welgus H.G., Alpers C.E., and Clowes A.W., Circulation, 1995;92:1398-1408 (iv) Halpert I., Sires U.I., Roby J.D., Potter-Perigo S., Wight T.N., Shapiro S.D., Welgus H.G., Wickline S.A., and Parks W.C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996;93:9748-9753 (v) Brown D.L., Hibbs M.S., Kearney M., Loushin C., and Isner J.M., Circulation, 1995;91:2125-2131]. Specifically, both MMP-1 and MMP-7 have been identified in macrophage-rich regions of human carotid lesions [(i) Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S., and Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995;92:402-406 (ii) Nikkari S.T., O'Brien K.D., Ferguson M., Hatsukami T., Welgus H.G., Alpers C.E., and Clowes A.W., Circulation, 1995;92:1398-1408]. MMP-9 has been seen in atherectomy specimens from individuals with unstable angina (Brown D.L., Hibbs M.S., Kearney M., Loushin C. and Isner J.M., Circulation, 1995;91:2125-2131) and associated with macrophage-rich regions of lesions obtained at surgery or autopsy [(i) Galis Z.S., Sukhova G.K., Kranzhoefer R., Clark S., and Libby P., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995;92:402-406 (ii) Galis

Z.S., Sukhova G.K. Lark M.W., and Libby P., J. Clin. Invest.,

1994;94:2493-2503]. In addition, MMPs have been shown to be catalytically active when evaluated by gelatin or casein zymography and both the gelatinolytic and caseinolytic activity has been localized to the shoulders of atherosclerotic lesions in areas of monocyte-macrophage accumulation (Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W., and Libby P., J. Clin. Invest., 1994;94:2493-2503).

We have now discovered a surprising result. The administration of an ACAT inhibitor alone is sufficient to reduce monocyte-macrophage accumulation in atherosclerotic lesions in normal-fed mammals. A further surprising and beneficial result of the invention is that administration of an ACAT inhibitor alone is sufficient to reduce MMP expression in atherosclerotic lesions in the absence of an MMP inhibitor.

This invention provides methods of treating atherosclerosis in a mammal, particularly a human, comprising administration of a therapeutically effective amount of an ACAT inhibitor sufficient to inhibit the accumulation of monocyte-macrophages and reduce expression of matrix metalloproteinases in atherosclerotic lesions.

Further, the invention provides methods for preventing destabilization and/or rupture of atherosclerotic lesions or plaques.

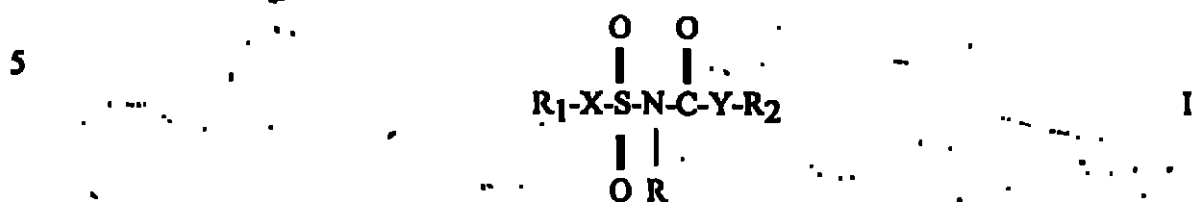
Still further, the invention provides a method of treating unstable angina.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides methods of treating atherosclerosis comprising administration of an ACAT inhibitor. More particularly, the invention provides methods of inhibiting the accumulation of monocyte-macrophages in atherosclerotic lesions in a mammal, particularly a human, by administering a therapeutically effective amount of an ACAT inhibitor. The invention also provides methods for preventing destabilization and/or rupture of atherosclerotic lesions or plaques.

Certain ACAT inhibitors suitable for administration and their pharmaceutical compositions are disclosed.

The present invention is directed to new methods of use of an ACAT inhibitor. Further, the present invention is directed to methods of use of compounds of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

- 10 X and Y are selected from oxygen, sulfur and (CR'R'') wherein n is an integer of from 1 to 4 and R' and R'' are each independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy, C₂-C₆ acyloxy, C₃-C₁₀ cycloalkyl, phenyl optionally substituted or R' and R'' together form a C₃-C₁₀ cycloalkyl or a carbonyl;
- 15 R is hydrogen, a straight or branched alkyl of from 1 to 8 carbon atoms or benzyl; R₁ and R₂ are each independently selected from
- (a) phenyl or phenoxy each of which is unsubstituted or is substituted with 1 to 5 substituents selected from
- 20 phenyl,
an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms and which is straight or branched,
an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms and which is straight or branched;
- 25 phenoxy,
hydroxy,
fluorine,
chlorine,
bromine,
nitro,
30 trifluoromethyl,
-COOH,

-6-

-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and is straight or branched,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$ wherein p is zero or 1, and each of R_3 and R_4 is selected from hydrogen or a straight or

branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms;

(b) 1- or 2-naphthyl unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents selected from

phenyl,

an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms and which is straight or branched,

an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms and which is straight or branched;

hydroxy,

phenoxy,

fluorine,

chlorine,

bromine,

nitro,

trifluoromethyl,

-COOH,

-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and is straight or branched,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$ wherein p, R_3 and R_4 have the meanings defined above;

(c) arylalkyl;

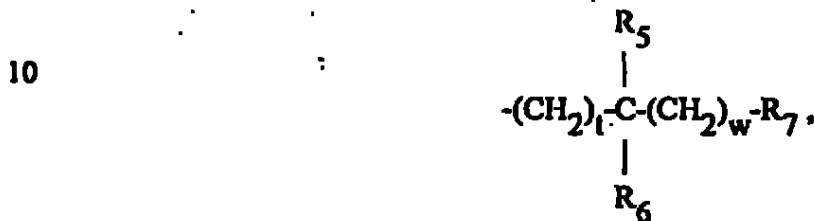
(d) a straight or branched alkyl chain having from 1 to 20 carbon atoms and which is saturated or contains from 1 to 3 double bonds; or

(e) adamantyl or a cycloalkyl group wherein the cycloalkyl moiety has from 3 to 10 carbon atoms.

Preferred compounds of the instant invention are those of Formula I:

wherein R_1 is phenyl or is phenyl disubstituted in the 2,6-positions,

wherein R₂ is phenyl or is phenyl disubstituted in the 2,6-positions,
 wherein each of R₁ and R₂ is phenyl,
 wherein each phenyl is disubstituted in the 2,6-position,
 wherein R₁ is phenyl disubstituted in the 2,6-positions and R₂ is phenyl
 5 trisubstituted in the 2,4,6-positions,
 wherein R₁ is 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl and R₂ is
 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl or 2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl,
 wherein R₁ and R₂ are independently selected from substituted phenyl, or



15 wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that
 the sum of t and w is not greater than 5; R₅ and R₆ are each independently
 selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, or when
 R₅ is hydrogen, R₆ can be selected from the groups defined for R₇; and
 R₇ is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected
 from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms,
 20 straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms,
 phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl,
 -COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms, or
 -(CH₂)_pNR₃R₄ wherein substituted phenyl p, R₃ and R₄ have the
 meanings as defined above.

25 Another preferred embodiment are compounds of Formula I wherein:
 X is oxygen, sulfur or (CR'R'')_n;
 Y is oxygen, sulfur or (CR'R'')_n, with the proviso that at least one of X or Y is
 (CR'R'')_n wherein n is an integer of from 1 to 4 and R' and R'' are each
 independently hydrogen, straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons,
 30 optionally substituted phenyl, halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆

acyloxy, C₃-C₁₀ cycloalkyl, or R' and R'' are taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbonyl or a cycloalkyl group of from 3 to 10 carbons;

R is hydrogen;

- 5 R₁ is optionally substituted phenyl, straight or branched alkyl of from 4 to 10 carbon atoms, cycloalkyl of from 3 to 10 carbon atoms;
- R₂ is optionally substituted phenyl, straight or branched alkyl of from 4 to 10 carbon atoms, cycloalkyl of from 3 to 10 carbon atoms, optionally substituted phenoxy; with the proviso that R₁ is optionally substituted
- 10 phenoxy only if X is (CR'R'')_n and R₂ is optionally substituted phenoxy only if Y is (CR'R'')_n, and with the further proviso that at least one of R₁ and R₂ is optionally substituted phenyl or phenoxy.

Another preferred embodiment are compounds of Formula I wherein:

- R₁ and R₂ are independently selected from substituted phenyl, straight or
- 15 branched alkyl of from 4 to 10 carbon atoms, cycloalkyl of from 3 to 10 carbon atoms or substituted phenoxy;

X is oxygen;

Y is (CR'R'')_n; and

R is hydrogen

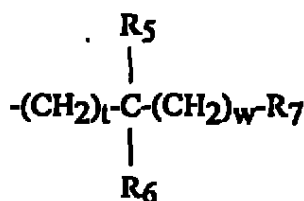
- 20 wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, R', and R'' have the meanings as defined above, and with the proviso that R₁ is optionally substituted phenoxy only if X is (CR'R'')_n and R₂ is optionally substituted phenoxy only if Y is (CR'R'')_n, and with the further proviso that at least one of R₁ and R₂ is optionally substituted phenyl or phenoxy.

- 25 Another preferred embodiment are compounds of Formula I wherein:

R₁ is optionally substituted phenyl;

R₂ is selected from substituted phenyl, substituted phenoxy, or

-9-



5

10

15

wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that the sum of t and w is not greater than 5; R₅ and R₆ are each independently selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms; or when R₅ is hydrogen, R₆ can be selected from the groups defined for R₇; and R₇ is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms, or -(CH₂)_pNR₃R₄;

X is oxygen;

Y is (CR'R'')_n; and

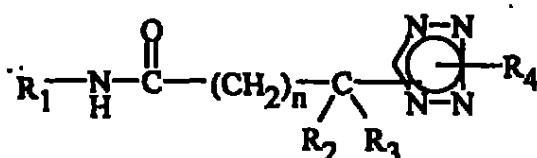
R is hydrogen

wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, p, R₃, R₄, R', and R''

20

have the meanings as defined above.

Further, the present invention is directed to methods of use of compounds of formula



II

wherein n is 0, 1 or 2;

25

wherein R₁ is selected from

- (a) phenyl which is unsubstituted or is substituted with from 1 to 3 substituents selected from:

alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and which is straight or branched,

-10-

alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms and which is
straight or branched,

alkylthio having from 1 to 3 carbon atoms and which is
straight or branched,

5

hydroxy,

phenyl,

fluorine;

chlorine,

bromine,

10

nitro,

cyano,

(trifluoromethyl,

-COOH,

15

-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and
which is straight or branched,

-(CH₂)_mNR₅R₆ wherein m is zero or 1, and each of R₅
and R₆ is hydrogen or a straight or branched alkyl
group having 1 to 4 carbon atoms;

(b) 1- or 2-naphthyl which is unsubstituted or substituted with 1 to
3 substituents selected from:

20

alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and which is straight
or branched,

alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms and which is
straight or branched,

25

hydroxy,

fluorine,

chlorine,

bromine,

nitro,

30

cyano,

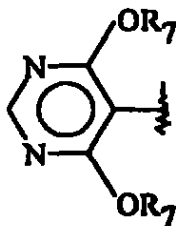
trifluoromethyl,

-COOH,

-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and is straight or branched,

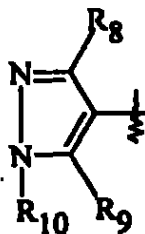
$-(CH_2)_mNR_5R_6$ wherein m , R_5 , and R_6 have the meanings defined above;

5 (b) the group



wherein R_7 is a lower alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms and is straight or branched;

(d) the group



10

wherein R_8 and R_9 are straight or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms or phenyl, and R_{10} is a straight or branched hydrocarbon group having from 1 to 18 carbon atoms which is saturated or is unsaturated containing 1 double bond or 2 nonadjacent double bonds; phenyl; phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from straight or branched alkyl having 1 to 4 carbon atoms, straight or branched alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, cyano, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and is straight or branched or $-(CH_2)_mNR_5R_6$ wherein m , R_5 , and R_6 are as defined above; or a heteroaryl group selected from 2-, 3-, or 4-pyridyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, 2- or 3-pyrazinyl, 2-, 3-,

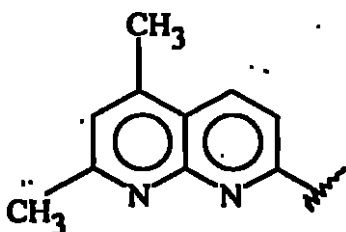
15

20

-12-

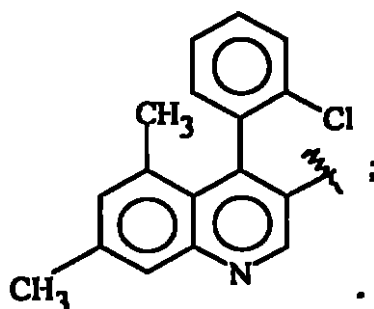
4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinoliny, or 3- or 4-pyridaziny and the N-oxides thereof;

(e) the group



5

(f) the group

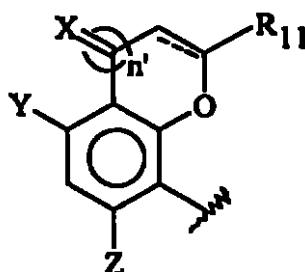


- (g) a straight or branched hydrocarbon group having from 1 to 18 carbon atoms which is saturated or is unsaturated containing 1 double bond or 2 nonadjacent double bonds;
- (h) a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms;
- (i) a heteroaryl group selected from 2-, 3-, or 4-pyridyl which is unsubstituted or substituted with an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms or 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, and the N-oxides thereof;

10

15

(j) the group



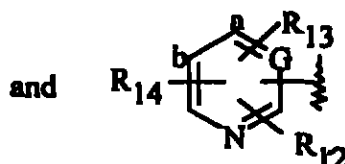
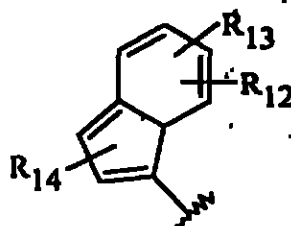
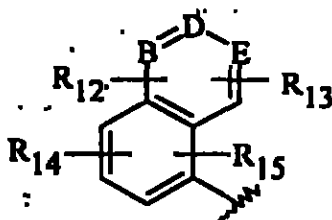
wherein — denotes a single or double bond; Y and Z are each independently hydrogen, a straight or branched alkyl group

of 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group of 1 to 3 carbon atoms or halogen;

X is oxygen or 2 hydrogen atoms;

R₁₁ is hydrogen or a straight or branched alkyl group of 1 to 4 carbon atoms, and n' is zero or 1; or

(k) is selected from the group



wherein R₁₂, R₁₃, R₁₄, and R₁₅ are each independently hydrogen, halogen, a straight or branched alkyl group of 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group of 1 to 3 carbon atoms, and alkylthio group of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkylthio of 5 to 7 carbon atoms, phenylalkylthio in which the alkylene is from 1 to 4 carbon atoms, substituted phenylthio, heteroarylthio, or heteroaryloxy; and B, D, E, and G are nitrogen or carbon where one or more of B, D, and E is nitrogen; with the proviso that when G = nitrogen the group is attached to the nitrogen atom of Formula I at the 4- or 5-position of the pyrimidine ring (a or b);

wherein R₂ and R₃ are the same or different and are selected from:

- (a) hydrogen, halogen or one of R₂ or R₃ is hydroxy;
- (b) a straight or branched alkyl group having from 1 to 12 carbon atoms, or a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms;

- 5 (c) a phenyl or phenylalkyl group where the alkylene is from 1 to 4 carbon atoms and which the phenyl ring unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents selected from straight or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight or branched alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, alkythio, straight or branched having 1 to 4 carbon atoms, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, cyano, nitro, phenyl, or $(CH_2)_mNR_5R_6$ wherein m, R_5 , and R_6 have the meanings defined above;
- 10 (d) a straight or branched alkenyl group having from 2 to 6 carbon atoms; or
- 15 (e) R_2 and R_3 taken together with the carbon atom to which they are attached form an alkylidene group of 1 to 4 carbon atoms, a benzylidene group, or a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms; or
- 20 (f) when R_2 is hydrogen, F, alkyl of C_{1-12} atoms, R_3 is a heteroaryl selected from a 5- or 6-membered monocyclic or fused bicyclic group containing at least 1 to 4 heteroatoms in at least one ring, said heteroatoms being nitrogen, oxygen, or sulfur and combinations thereof, said heteroaryl group being
- 25 unsubstituted or substituted with an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms and the N-oxides thereof;
- 30 (g) 1- or 2-naphthyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents selected from: alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and which is straight or branched,

alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms and which
is straight or branched;

wherein R₄ is a straight or branched hydrocarbon chain having

5 from 1 to 20 carbon atoms and is saturated or is unsaturated
and has 1 double bond or has 2 nonadjacent double bonds
or is alkylthio having 1 to 20 carbon atoms and is saturated;
or a pharmaceutically acceptable salt or individual
enantiomeric isomer thereof.

Preferred compounds of Formula II are those:

10 wherein: R₄ is in the 2-position of the tetrazole ring,

wherein: n is 0;

wherein: R₄ is straight or branched alkyl containing from 8 to 18 carbon atoms,

wherein: one of R₂ or R₃ is optionally substituted phenyl,

wherein R₁ is optionally substituted phenyl,

15 wherein R₁ is phenyl optionally disubstituted in the 2,6-positions,

wherein R₁ is phenyl optionally trisubstituted in the 2,4,6-positions.

Another preferred embodiment of compounds of Formula II is wherein:

R₁ is optionally substituted phenyl;

R₂ and R₃ are each independently hydrogen, cycloalkyl containing from 3 to

20 8 carbon atoms, optionally substituted phenyl or optionally substituted
phenylalkyl wherein the alkylene diradical is from 1 to 4 carbon atoms;

R₄ is a straight or branched alkyl containing from 8 to 18 carbon atoms and is
attached in the 2-position of the tetrazole ring; and

n is 0 or 1.

25 Another preferred embodiment of compounds of Formula II is wherein:

R₁ is phenyl disubstituted in the 2,6-positions or trisubstituted in the
2,4,6-positions;

R₂ and R₃ are each independently hydrogen or optionally substituted phenyl;

R₄ is a straight or branched alkyl containing from 8 to 18 carbon atoms and is
30 attached in the 2-position of the tetrazole ring; and

n is 0.

BRIEF DESCRIPTION OF DRAWINGS

Figure 1 is a gelatin zymography of MMP-2 and -9 and a casein zymography of MMP-1 or -3 after treatment with avasimibe.

5 Figure 2 is a line graph with error bars showing mean plasma total cholesterol levels over the time course of the study.

Figure 3 is a bar graph showing mean plasma cholesterol exposure during the final 7-week treatment phase of the study.

Figure 4 is a gelatin zymography showing MMP-2 and -9 expression in the aortic arch of hypercholesterolemic rabbits treated with 25 mg/kg of avasimibe.

10 Figure 5 is a casein zymography showing MMP-1 or -3 expression in the aortic arch of hypercholesterolemic rabbits treated with 25 mg/kg of avasimibe.

Figure 6 is a bar graph showing the density of the various MMP zymogen bands.

15 Figure 7 is a Northern blot of MMP-2 mRNA expression in the aortic arch of progression control and avasimibe-treated animals.

Figure 8 is a Northern blot of MMP-9 mRNA expression in the aortic arch of progression control and avasimibe-treated animals.

Figure 9 is a Northern blot of TIMP-1 mRNA expression in the aortic arch of progression control and avasimibe-treated animals.

20 Figure 10 is a Northern blot of TIMP-2 mRNA expression in the aortic arch of progression control and avasimibe-treated animals.

Figure 11 is a bar graph depicting a morphometric evaluation of the extent of atherosclerosis within the thoracic aorta and the cross-sectional lesion and macrophage area within the aortic arch.

25 Figure 12 is a bar graph depicting a morphometric evaluation of the iliac-femoral cross-section lesion and macrophage area.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Administration of an ACAT inhibitor can inhibit development and destabilization of atherosclerotic lesions or plaques. ACAT inhibitors have been

shown to reduce the accumulation of monocyte-macrophages within atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits. In addition, monocyte-macrophages have been reported to secrete such matrix metalloproteinases as MMP-7 and -9 while smooth muscle cells are noted to secrete MMP-1, -2, and -3. Inhibition of ACAT while directly reducing the accumulation of lipid-filled monocyte-macrophages will decrease a substantial source of MMPs in atherosclerotic lesions. Surprisingly, administration of an ACAT inhibitor alone will inhibit cellular accumulation and development of atherosclerotic lesions as well as prevent destabilization and/or rupture of mature and developing lesions by reducing the number of lipid-filled monocyte-macrophages, a source of the matrix-degrading MMPs.

The method is practiced by administering a chemical compound effective in inhibiting the biological activity of the enzyme acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase or ACAT. The numerous compounds known as ACAT inhibitors are useful in the practice of this invention. An "ACAT inhibitor" as used herein is any chemical compound that inhibits by at least 5 percent the catalytic activity of the enzyme ACAT at an inhibitor concentration of $\leq 1000 \mu\text{M}$.

Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 3 carbon atoms, also known as a $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, include methyl, ethyl, 1-propyl, and 2-propyl.

Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 4 carbon atoms, also known as a $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, include groups defined for C_1 to C_3 alkyl and 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-1-propyl, and 1,1-dimethylethyl.

Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 6 carbon atoms, also known as a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, include groups defined for C_1 to C_4 alkyl and 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 4-methyl-1-pentyl.

Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 8 carbon atoms, also known as a $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkyl, include groups defined for C_1 to C_6 alkyl and 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl, 4-heptyl, 5-methyl-1-

hexyl, 1-octyl, 2-octyl, 3-octyl, 4-octyl, 6-methyl-1-heptyl, and 5,5-dimethylhexyl.

5 Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 4 to 10 carbon atoms, also known as a C₄-C₁₀ alkyl, include 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-1-propyl, 1,1-dimethylethyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 4-methyl-1-pentyl, 1-heptyl, 2-heptyl, 3-heptyl, 4-heptyl, 5-methyl-1-hexyl, 1-octyl, 2-octyl, 3-octyl, 4-octyl, 6-methyl-1-heptyl, 5,5-dimethylhexyl, 1-nonyl, 2-nonyl, 1-decyl, and 2-decyl.

10 Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 12 carbon atoms, also known as a C₁-C₁₂ alkyl, include groups defined for C₁-C₈ alkyl and 1-nonyl, 2-nonyl, 1-decyl, 2-decyl, 1-undecyl, 2-undecyl, 1-dodecyl, and 2-dodecyl.

15 Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 18 carbon atoms, also known as a C₁-C₁₈ alkyl, include groups defined for C₁ to C₁₂ alkyl and 1-tridecyl, 1-tetradecyl, 1-pentadecyl, 1-hexadecyl, 1-heptadecyl, and 1-octadecyl.

20 Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 8 to 18 carbon atoms, also known as a C₈-C₁₈ alkyl, include 1-octyl, 2-octyl, 3-octyl, 4-octyl, 6-methyl-1-heptyl, 5,5-dimethylhexyl, 1-nonyl, 2-nonyl, 1-decyl, 2-decyl, 1-tridecyl, 1-tetradecyl, 1-pentadecyl, 1-hexadecyl, 1-heptadecyl, and 1-octadecyl.

Illustrative examples of a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 20 carbon atoms, also known as a C₁-C₂₀ alkyl, include groups defined for C₁ to C₁₈ alkyl and 1-nonadecyl and 1-decadecyl.

25 An adamantyl group or radical includes 1-adamantyl and 2-adamantyl.

Illustrative examples of an alkenyl group or radical having from 2 to 6 carbon atoms, also known as a C₂ to C₆ alkenyl, include ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-buten-1-yl, 2-buten-1-yl, 1-penten-1-yl, 2-penten-1-yl, 1-penten-3-yl, 1-penten-5-yl, 1-hexen-1-yl, 1-hexen-4-yl, 2-hexen-1-yl, and 3-hexen-1-yl.

30 Illustrative examples of a straight or branched hydrocarbon chain having from 1 to 18 carbon atoms and having from 1 or 2 nonadjacent double bonds

include ethenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-pentenyl, 2-octenyl, 5-nonenyl, 4-undecenyl, 5-heptadecenyl, 3-octadecenyl, 9-octadecenyl, 2,2-dimethyl-11-eicosenyl, and 9,12-octadecadienyl,

5 Illustrative examples of a straight or branched hydrocarbon chain having from 1 to 20 carbon atoms and having from 1 to 3 double bonds include ethenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-pentenyl, 2-octenyl, 5-nonenyl, 4-undecenyl, 5-heptadecenyl, 3-octadecenyl, 9-octadecenyl, 2,2-dimethyl-11-eicosenyl, 9,12-octadecadienyl, and 1,4,10-hexadecatrienyl.

10 Illustrative examples of a cycloalkyl group or radical having from 3 to 8 carbon atoms, also known as a C₃-C₈ cycloalkyl, include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

Illustrative examples of a cycloalkyl group or radical having from 3 to 10 carbon atoms, also known as a C₃-C₁₀ cycloalkyl, include groups defined for C₃ to C₈ cycloalkyl and cyclononyl and cyclodecyl.

15 Illustrative examples of a spirocycloalkyl group or radical, which is a bicyclic group consisting of two rings sharing one and only one atom, having from 5 to 11 carbon atoms, also known as a C₅-C₁₁ spirocycloalkyl, include bicyclo[2.2.1]pentanyl, bicyclo[3.2.1]hexanyl, bicyclo[3.3.1]heptanyl, and bicyclo[5.5.1]undecanyl.

20 Illustrative examples of an aryl group or radical include phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl.

Illustrative examples of an alkylene group or diradical, which is a divalent radical, having from 1 to 4 carbon atoms, also known as a C₁-C₄ alkylene group or diradical, include -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-,
25 and -CH(CH₃)CH₂CH₂-.

Illustrative examples of an arylalkyl group or radical, which is an aryl group or radical bonded to an C₁-C₄ alkylene group or diradical, wherein aryl and C₁ to C₄ alkylene have the meanings as defined above, include benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 3-methyl-3-phenylpropyl,
30 1-naphthylmethyl, 1-naphthylethyl, 3-(1-naphthyl)-propyl, 4-(1-naphthyl)-butyl, and 4-(2-naphthyl)-butyl.

172
~~173~~

Illustrative examples of a phenylalkyl group or radical, which is a phenyl group or radical bonded to a C₁ to C₄ alkylene group or diradical, wherein C₁ to C₄ alkylene has the meaning as defined above, include benzyl, 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, and 3-methyl-3-phenylpropyl.

5 An alkylidene group or diradical is a divalent radical formed by removal of one hydrogen atom from the same carbon atom of an alkyl group or radical.

A benzylidene group or diradical is a divalent radical formed by removal of one hydrogen atom from the methylene of a benzyl radical to produce "PhCH=".

10 Illustrative examples of a straight or branched alkoxy group or radical having from 1 to 3 carbon atoms, also known as a C₁-C₃ alkoxy, include methoxy, ethoxy, 1-propoxy, and 2-propoxy.

15 Illustrative examples of a straight or branched alkoxy group or radical having from 1 to 4 carbon atoms, also known as a C₁-C₄ alkoxy, include groups defined for C₁ to C₃ alkoxy and 1-butoxy, 2-butoxy, 2-methyl-1-propoxy, and 1,1-dimethylethoxy.

20 Illustrative examples of a straight or branched alkoxy group or radical having from 1 to 6 carbon atoms, also known as a C₁-C₆ alkoxy, include groups defined for C₁ to C₄ alkoxy and 1-pentoxy, 2-pentoxy, 3-pentoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, and 4-methyl-1-pentoxy.

20 Phenoxy means a phenyl-O- group or radical.

Illustrative examples of a straight or branched acyloxy group or radical having from 2 to 6 carbon atoms, also known as a C₂-C₆ acyloxy, include acetyloxy, propanoyloxy, butanoyloxy, pentanoyloxy, hexanoyloxy, and 4-methylpentanoyloxy.

25 Illustrative examples of a straight or branched alkylthio group or radical having from 1 to 3 carbon atoms, also known as a C₁-C₃ alkylthio and which is a C₁-C₃ alkyl-S- group or radical, include methylthio, ethylthio, 1-propylthio, and 2-propylthio.

30 Illustrative examples of a straight or branched alkylthio group or radical having from 1 to 4 carbon atoms, also known as a C₁-C₄ alkylthio and which is a

C₁-C₄ alkyl-S- group or radical, include groups defined for **C₁-C₃ alkylthio** and **1-butylthio** and **2-butylthio**.

Illustrative examples of a straight or branched alkylthio group or radical having from 1 to 20 carbon atoms, also known as a **C₁-C₂₀ alkylthio** and which is

- 5 a. **C₁-C₂₀ alkyl-S-** group or radical, include groups defined for **C₁-C₄ alkylthio** and **1-pentylthio**, **2-pentylthio**, **3-pentylthio**, **2,2-dimethylpropylthio**, **1-hexylthio**, **2-hexylthio**, **3-hexylthio**, **4-methyl-1-pentylthio**, **1-heptylthio**, **2-heptylthio**, **3-heptylthio**, **4-heptylthio**, **1-octylthio**, **2-octylthio**, **3-octylthio**, **4-octylthio**, **6-methyl-1-heptylthio**, **5,5-dimethylhexylthio**, **1-nonylthio**, **2-nonylthio**, **1-decylthio**,
10 **2-decylthio**, **1-tridecylthio**, **1-tetradecylthio**, **1-pentadecylthio**, **1-hexadecylthio**, **1-heptadecylthio**, **1-octadecylthio**, **1-nonadecylthio**, and **1-decadecylthio**.

Illustrative examples of a cycloalkylthio group or radical having from 3 to 10 carbon atoms, also known as a **C₃-C₁₀ cycloalkylthio**, include

- 15 **cyclopropylthio**, **cyclobutylthio**, **cyclopentylthio**, **cyclohexylthio**, **cycloheptylthio**, **cyclooctylthio**, **cyclononylthio**, and **cyclodecylthio**.

Illustrative examples of a cycloalkylthio group or radical having from 5 to 7 carbon atoms, also known as a **C₅-C₇ cycloalkylthio**, include **cyclopentylthio**, **cyclohexylthio**, and **cycloheptylthio**.

- 20 Illustrative examples of an phenylalkylthio group or radical, which is a **phenyl group** or radical bonded to a **C₁-C₄ alkylene-S-** group or diradical, wherein **C₁ to C₄ alkylene** has the meaning as defined above, include **benzylthio**, **2-phenylethylthio**, **3-phenylpropylthio**, **4-phenylbutylthio**, and **3-methyl-3-phenylpropylthio**.

Phenylthio means a **phenyl-S-** group or radical.

- 25 A heteroatom is nitrogen, oxygen, or sulfur.

A fused bicyclic group or radical is a group wherein two ring systems share two and only two atoms.

A fused tricyclic group or radical is a group wherein three ring systems share four and only four atoms.

- 30 A heteroaryl group or radical is a 5- or 6-membered, monocyclic aromatic ring group containing from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, an 8- to 12-membered fused bicyclic ring group wherein at least one

ring is aromatic and contains from 1 to 6 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, or a 12- to 14-membered fused tricyclic ring group wherein at least one ring is aromatic and contains from 1 to 6 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. Illustrative examples of monocyclic heteroaryl include 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furanyl, 1-, 2- or 3-pyrrolyl, 1-, 2- or 4-imidazolyl, 1-, 3- or 4-pyrazolyl; 2-, 4- or 5-oxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-isoxazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 1-, 3- or 5-(1,2,4-triazolyl), 1-, 2- or 5-(1,3,4-triazolyl), 1-, 4- or 5-(1,2,3-triazolyl), 1-, 2- or 5-tetrazolyl, 2-, 3- or 4-pyridinyl, 3- or 4-pyridazinyl, 2- or 3-pyrazinyl, and 2-, 4- or 5-pyrimidinyl. Illustrative examples of bicyclic heteroaryl include 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-isoquinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzofuran, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothiazolyl, 4-, 5-, 6- or 7-benzotriazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzimidazolyl, and 4-, 5-, 6- or 7-(2,1,3-benzothiadiazolyl). Illustrative examples of tricyclic heteroaryl include 1-, 2-, 3- or 4-dibenzofuranyl, 1-, 2-, 3- or 4-dibenzothienyl and 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-(1,2,3,4-tetrahydroacridinyl). All with the proviso that when bonded to a heteroatom, the heteroaryl group or radical is connected via a carbon atom.

A heterocycloalkyl group or radical is a 3-, 4-, 5-, 6- or 7-membered, monocyclic nonaromatic ring group containing from 1 to 3 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, a 9- to 12-membered fused bicyclic ring group wherein at least one ring is nonaromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur, or a 12- to 15-membered fused tricyclic ring group wherein at least one ring is nonaromatic and contains from 1 to 4 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Illustrative examples of monocyclic heterocycloalkyl include 2- or 3-tetrahydrofuranyl, 1-, 2- or 3-pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, 2-, 3- or 4-thiomorpholinyl, 2-, 3-, or 4-tetrahydropyranyl, 2-dioxanyl, 1-, 2-, 3- or 4-azacycloheptanyl, 1- or 2-aziridinyl, or 1- or 2-piperazinyl. Illustrative examples of bicyclic heterocycloalkyl include 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-(1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl), 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl), 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-isoindolinyl, and 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-(2,3-dihydrobenzofuranyl). Illustrative

examples of tricyclic heterocycloalkyl include 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-(9,10-dihydroacridinyl) and 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- or 9-xanthenyl. All with the proviso that when bonded to a heteroatom, the heterocycloalkyl group or radical is connected via a carbon atom.

5 A heteroaryloxy group or radical is a heteroaryl-O- group wherein heteroaryl has the meaning as defined above.

 A heteroarylthio group or radical is a heteroaryl-S- group wherein heteroaryl has the meaning as defined above.

 Halogen means bromine, chlorine, fluorine, or iodine.

10 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I and II are also included as a part of the present invention.

 The base salts may be generated from compounds of Formula I or II by reaction of the latter with one equivalent of a suitable nontoxic, pharmaceutically acceptable base followed by evaporation of the solvent employed for the reaction and recrystallization of the salt, if required. The compounds of Formula I or II
15 may be recovered from the base salt by reaction of the salt with an aqueous solution of a suitable acid such as hydrobromic, hydrochloric, or acetic acid.

 Suitable bases for forming base salts of the compounds of this invention include amines such as triethylamine or dibutylamine, or alkali metal bases and
20 alkaline earth metal bases. Preferred alkali metal hydroxides and alkaline earth metal hydroxides as salt formers are the hydroxides of lithium, sodium, potassium, magnesium, or calcium. The class of bases suitable for the formation of nontoxic, pharmaceutically acceptable salts is well-known to practitioners of the pharmaceutical formulation arts. See, for example, Berge S.N., et al, J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19.
25 . . .

 Suitable acids for forming acid salts of the compounds of this invention containing a basic group include, but are not necessarily limited to acetic, benzoic, benzenesulfonic, tartaric, hydrobromic, hydrochloric, citric, fumaric, gluconic, glucuronic, glutamic, lactic, malic, maleic, methanesulfonic, pamoic, salicylic,
30 stearic, succinic, sulfuric, and tartaric acids. The acid addition salts are formed by procedures well-known in the art.

 The compounds of the present invention may also exist in different stereoisomeric forms by virtue of the presence of asymmetric centers in the

compound. The present invention contemplates all stereoisomeric forms of the compounds as well as mixtures thereof, including racemic mixtures.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

ACAT inhibitors of Formula I useful in the practice of this invention may be selected from:

- Sulfamic acid (phenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 10 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,4,6-tris(1-methylethyl)-phenyl ester,
- 15 Sulfamic acid [adamantaneacetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- 20 Sulfamic acid (decanoyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (dodecanoyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)phenyl ester,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]methyl]-sulfonyl]benzeneacetamide,
- 25 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]methyl]-sulfonyl]benzeneacetamide-sodium salt,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]methyl]-sulfonyl]carbamate,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]methyl]-sulfonyl]carbamate-sodium salt,
- 30 Sulfamic acid (1-oxo-3,3-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

- Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 5 Sulfamic acid trans-[(2-phenylcyclopropyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,5-dimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,4,6-trimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 10 Sulfamic acid [2,4,6-trimethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [3-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 15 Sulfamic acid [2-methoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (oxophenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2-trifluoromethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 20 Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclopentylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclohexylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (diphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid (triphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [(1-phenylcyclopentyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 30 Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylbutyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclohexylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

-26-

Sulfamic acid (1-oxo-2,2-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [(9H-fluoren-9-yl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid (1-oxo-3-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-2-propenyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]propyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid [(acetyloxy)[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [hydroxy[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid [fluoro[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester sodium salt,

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, and

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(phenyl)-phenyl ester.

25 ACAT inhibitors of Formula II useful in the practice of this invention may be selected from:

N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

2-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

N-(2,4-Difluorophenyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

2-Tetradecyl-N-(2,4,6-tri-methoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

30 N-(4,6-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

N-(4,6-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-2-dodecyl-1H-tetrazole-5-acetamide;

2-Dodecyl-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

2-Dodecyl-N-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

-27-

- 1-Dodecyl-N-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-tetrazole-5-acetamide;
 (±) 2-Dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 (±) 2-Dodecyl-N,α-diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;
 5 (±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 (±)-N-(2,4-Difluorophenyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 (±)-2-Octyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-
 10 5-acetamide;
 (±)-2-Hexadecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 (±)-N-(4,6-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 15 (±)-N-(5,7-Dimethyl-1,8-naphthyridine-2-yl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-
 tetrazole-5-acetamide;
 (±)-2-Dodecyl-α-phenyl-N-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-
 tetrazole-5-acetamide;
 (±)-N-Cyclopropyl-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;
 20 (±)-2-Dodecyl-α-phenyl-N-2-pyridinyl-2H-tetrazole-5-acetamide;
 (±)-2-Dodecyl-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-α-phenyl-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 (±)-2-Dodecyl-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-2-phenyl-2H-tetrazole-
 5-acetamide, N-oxide;
 25 (±)-N-(1,1-Dimethylethyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;
 (±)-2-Dodecyl-α-(2-pyridyl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-
 5-acetamide;
 (±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-2-pyridinyl-2H-
 tetrazole-5-acetamide;
 30 2-Dodecyl-α,α-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-
 5-acetamide;

-28-

- 2-Dodecyl- α,α' -(2-propenyl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 1-(2-Dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-cyclopentanecarboxamide;
- 5 2-Tridecyl- α,α -dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 2-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-propanamide;
- N-(2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-propanamide;
- N-(2,4-Difluorophenyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-propanamide;
- 10 1-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-tetrazole-5-propanamide;
- ($\pm$)-n-(2,4-Difluorophenyl)-1-dodecyl- α -phenyl-1H-tetrazole-5-acetamide;
- ($\pm$)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-1-dodecyl- α -phenyl-1H-tetrazole-5-acetamide;
- ($\pm$)-2-Dodecyl- α -methyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 15 ($\pm$)-2-Dodecyl- α -(4-fluorophenyl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- ($\pm$)-2-Dodecyl- α -2-naphthalenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 20 ($\pm$)- α -([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- ($\pm$)-2-Dodecyl- α -methyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- ($\pm$)-2-Dodecyl- α -phenylmethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 25 ($\pm$)-2-Dodecyl- α -cyclohexyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- (-)-2-Dodecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide $[\alpha]_D = -58^\circ$ (1% in CH_3OH);
- 30 (+)-2-Dodecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide $[\alpha]_D = +55.1^\circ$ (1% in CH_3OH);

-29-

(±)-N-[2,6-Bis(1-Methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-fluoro-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-2-Dodecyl-α-fluoro-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxy phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

5 N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-decyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-dodecyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

(±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

10 (±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-dodecyl-α-pentyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

(±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-(dodecylthio)-α-phenyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

(±)-5-Decyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;

15 5-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;

(±)-5-Dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;

(±)-5-Dodecyl-α-pentyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;

20 (±)-N-(2,4-Difluorophenyl)-5-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

5-Dodecyl-α,α-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;

25 (±)-5-(Dodecylthio)-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide; or

(±)-5-(Dodecylsulfinyl)-α-phenyl-N-(2,4,6)-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide.

Still further, other ACAT inhibitors useful in the practice of this invention may be selected from:

30 4-Hexadecylamino-benzoic acid monosodium salt;

3,5-Dimethyl-1-[5-(1,4,5-triphenyl-2H-imidazol-2-ylsulfanyl)-pentyl]-1H-pyrazole monosodium salt;

-30-

- 8-(1,4,5-Triphenyl-2H-imidazol-2-yloxy)-octanoic acid;
 9-Bromo-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]oxepine-11-carboxylic acid
 (2,6-diisopropyl-phenyl)-amide;
- 5 5-((3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenylamino)-{[4-(2,2-dimethyl-propyl)-benzyl]-hexyl-amino)-methylene)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-dione;
 3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-[4-(2,2-dimethyl-propyl)-benzyl]-1-heptyl-urea;
 1-Heptyl-1-[4-(3-methyl-butyl)-benzyl]-3-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-urea;
 3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-[5-(4,5-diphenyl-1H-imidazo]-2-ylsulfanyl)-
 pentyl]-1-heptyl-urea;
- 10 1-Butyl-3-{2-[3-(5-ethyl-4-phenyl-imidazol-1-yl)-propoxy]-6-methyl-phenyl}-urea;
 1-(2-{2-[4-(2,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-ethyl}-4,6-difluoro-phenyl)-
 3-heptyl-urea;
- 15 Octadeca-9,12-dienoic acid (1-phenyl-ethyl)-amide;
 3-(1H-Indol-3-yl)-2-octadec-9-enoylamino-propionic acid ethyl ester;
 3-(Dimethyl-nonyl-silanyl)-N-(1-phenyl-2-p-tolyl-ethyl)-propionamide;
 (R)2-Hexyl-decanoic acid (6-methyl-2,4-bis-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-
 amide;
- 20 N-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-fluoro-
 benzenesulfonamide;
 2-(2-Ethoxy-ethylsulfanyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole;
 4-Cyano-N-[2-(4-cyano-phenyl)-3-methyl-5,5-bis-trifluoromethyl-
 4,5-dihydro-3H-imidazol-4-yl]-N-methyl-benzamide;
- 25 1-{3-[3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-phenethyl-2H-chromen-6-yloxy]-
 propyl}-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester;
 1-[4-(2-Chloro-phenyl)-2-ethyl-thieno[2,3-b]pyridin-5-yl]-3-(2,4-difluoro-
 phenyl)-urea;
- 30 1-(2-Cyclohexyl-[1,3]dithiolan-2-ylmethyl)-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-
 urea;
 1-Cycloheptyl-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl)-
 3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-urea;
 1-{2-[4-(1,2-Dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-3-(2,4-dimethoxy-
 phenyl)-1-heptyl-urea;

-31-

- 2-(4-{2-[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethyl}-phenoxy)-
2-methyl-propionic acid;
- 3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-octyl-1-(2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-
5-yl)-urea;
- 5 N-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-2-octadecylsulfanyl-acetamide;
2-Bromo-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]oxepine-11-carboxylic acid
(2,6-diisopropyl-phenyl)-amide;
(±)N-(1,2-Diphenyl-ethyl)-3-(2-heptyloxy-phenyl)-propionamide;
2,2-Dimethyl-dodecanoic acid (7-methoxy-4-oxo-chroman-8-yl)-amide;
- 10 (Z)1-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-octadec-9-en-1-1;
(Z)2,2,5,5-Tetramethyl-[1,3]dioxane-4-carboxylic acid [2-(2-octadec-
9-enoylamino-ethylcarbamoyl)-ethyl]-amide;
1-Benzyl-1-(5-methyl-3-phenyl-benzofuran-2-ylmethyl)-3-(2,4,6-trifluoro-
phenyl)-urea;
- 15 5-Chloro-3-o-tolyl-benzofuran-2-carboxylic acid (2,6-diisopropyl-phenyl)-
amide;
2-(2,4a-Dimethyl-4a,5-dihydro-naphthalen-1-ylsulfanyl)-N-
{2-[(6,6-dimethyl-hepta-2,4-dienyl)-pentyl-amino]-ethyl}-acetamide;
(Z)Octadec-9-enoic acid [2-(1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-1-phenyl-
ethyl]-amide;
- 20 N-(4-Dihexylamino-6-mercapto-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-4-(phenyl-
propyl-amino)-butyramide;
(Z)1-(6,7-Dimethoxy-3-phenyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-octadec-
9-en-1-1;
- 25 (trans)1,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-3-(3-phenyl-propyl)-azetidin-2-1;
1-Butyl-3-{2-dimethylamino-6-[3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propoxy]-
phenyl}-urea;
1-{2-Dimethylamino-6-[3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propoxy]-phenyl}-
3-pentyl-urea;
- 30 1-(2-Dimethylamino-6-[3-(5-methyl-4-phenyl-imidazol-1-yl)-propoxy]-
phenyl)-3-pentyl-urea;

- 1-(2-{2-[4-(2,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-ethyl}-4,6-difluoro-phenyl)-3-heptyl-urea;
- (4S-trans)-6-(4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-4-hydroxy-4-methyl-tetrahydro-pyran-2-1;
- 5 2-(3-[1,3]Dioxan-2-yl-propylsulfanyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole;
- Hydroxy-phenyl-acetic acid 3,3,5-trimethyl-cyclohexyl ester;
- Acetic acid 1-(11-hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-6,12-dioxadibenzo[a,d]-cycloocten-3-yl)-3-methyl-butyl ester;
- 10 10-Hydroxy-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptamethyl-4-octadecanoyloxy-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-eicosahydro-picene-2-carboxylic acid;
- 3-[(2,2,5,5-Tetramethyl-[1,3]dioxane-4-carbonyl)-amino]-propionic acid 2-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-3-nonyl-ureido]-cyclohexyl ester;
- 1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(2-p-tolyl-heptyl)-urea;
- 15 1-[4-(2-Chloro-phenyl)-6,8-dimethyl-quinolin-3-yl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;
- 1-[4-(2-Chloro-phenyl)-1,6,7-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-yl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;
- 20 1-[4-(2-Chloro-phenyl)-6,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;
- (S)-1-[6-Bromo-5-(2-chloro-phenyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-7-yl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-urea;
- 3-(4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-1-methyl-piperidine;
- 25 2-(5,5-Dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole;
- 2,2-Dimethyl-5-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-propyl-chroman-6-yloxy]-pentanoic acid ethyl ester;
- N-(4-Hexadecylamino-benzoyl)-4-methyl-benzenesulfonamide;
- 2-(4-Chloro-phenyl)-6-cyclohexyl-4-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-6,7-dihydro-4H-1,4,6,8a-tetraaza-s-indacene-5,8-di 1;
- 30 [2-(3-tert-Butyl-4-hydroxy-naphthalen-1-yl)-1-(diethoxy-phosphoryl)-vinyl]-phosphonic acid dithyl ester;

-33-

5-[1-(acetyloxy)-3-methylbutyl]-2'-(hydroxymethyl)-4-methoxy-4'-methylspiro[benzofuran-2(3H),1'-cyclohexa-2',4'-diene]-3,6'-diol;

5-[1-(acetyloxy)-3-methylbutyl]-4-methoxy-4'-methyl-3,6-dioxospiro[benzofuran-2(3H),1'-cyclohexa-2',4'-diene]-2'-carboxaldehyde;

5 (3 α ,4 α ,22 α ,24 α)-3-hydroxy-22-[(1-oxooctadecyl)oxy]-24-norolean-12-en-29-oic acid;

1-[5-(4,5-Diphenyl-1H-imidazole-2-sulfinyl)-pentyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrazole;

N-butyl-3-[[[(4-decyloxyphenyl)carbonyl]-amino]-4-(methylthio)-benzamide;

10 *N,N'*-1,11-Undecanediyibis[2,3-dihydro-2-methyl]-1*H*-indole-1-carboxamide;

N,N'-[1,3-Phenylenebis(methylene)]bis[*N*-cycloheptyl-*N'*-(4-(dimethylamino)phenyl)]-urea; and

15 1-[5-[(*S*)-(4,5-Diphenyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfinyl]pentyl]-4,5-dihydro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole.

Methods for determining the ability of compounds to inhibit the enzyme ACAT are well-known in the art. For example, methods are taught in United States Patents 5,491,172; 5,633,287; and 5,441,975. These patents were previously incorporated herein by reference. Further references to such methods may be found

20 in the teachings referenced in (i) Krause B.R. and Bocan T.M.A., in: Ruffolo R.R. and Hollinger M.A., eds. Inflammation: Mediators and Pathways, 1995;173-98 (ii) Krause B. R., Sliskovic D. R. and Bocan T.M.A., Exp. Opin. Invest. Drugs, 1995;4:353-387 (iii) Roth B.D., Drug Discovery Today, 1998;3:19-25 (iv) Bocan T.M.A., Curr. Pharm. Design, 1998;4:39-53. These articles are incorporated herein

25 by reference. The ability of ACAT inhibitors to inhibit the accumulation of monocyte-macrophages and reduce expression of MMPs in atherosclerotic lesions is described below.

METHODS

Experimental Design. Male New Zealand White rabbits from Kuiper Farms (Gary, IN) weighing 1.2 to 1.5 kg were meal-fed a chow diet (Purina 5321) supplemented with 0.5% cholesterol, 3% peanut oil, and 3% coconut oil diet for a total of 9 weeks followed by a 0% cholesterol, 3% peanut oil, and 3% coconut oil diet (chow/fat diet) for 6 weeks prior to a 7- to 8-week administration of the ACAT inhibitor, avasimibe, in the chow/fat diet. The dietary regimen consisted of feeding 30 g for the first week, 40 g for 2 weeks, 50 g for 2 weeks, 60 g for 4 weeks, 70 g for the next 6 weeks, and 80 g for the final 7 to 8 weeks. After 1 week of diet initiation, a chronic endothelial injury was induced in the abdominal aorta and femoral artery by surgically inserting a sterile, indwelling, 18-cm nylon monofilament with a diameter of 200 μ m into the lumen of the right femoral artery. Surgical procedures were performed on animals anesthetized with 10 mg/kg xylazine from MILES (Shawnee Mission, KS) and 33 mg/kg ketamine HCL from Fort Dodge Laboratories (Fort Dodge, IA) in accordance with a vertebrate use form approved by the Parke-Davis institutional review board. After the initial 15-week lesion induction phase, which consisted of both a hypercholesterolemia and dietary normalization phase, animals were assigned on the basis of their 24-hour post-meal plasma total cholesterol values into groups such that there were no statistical differences in plasma cholesterol levels. A total of 48 animals were used. A group of animals, termed the time zero control ($n = 16$), was necropsied prior to drug administration while a second group, termed the progression control ($n = 16$), was maintained on the chow/fat diet for the remaining 7-8 weeks of the study. An additional group ($n = 16$) of animals was given 25 mg/kg avasimibe as an admixture to the chow/fat diet for the next 7-8 weeks. Plasma and vascular lipid levels and histologic and morphometric measurements were made on all animals. Plasma and tissue drug levels ($n = 8$) as well as vascular MMP expression were assessed in a subset of animals, i.e., $n = 4-6$ by MMP zymography and $n = 8$ by Northern analysis for MMP and TIMPs. The drug diet was prepared fresh on a biweekly basis.

Biochemical Methods. Plasma total cholesterol and triglyceride levels were measured enzymatically throughout the study on an Abbott V.P Series II

-35-

Bichromatic Analyzer (Chicago, IL) with the Boehringer-Mannheim total cholesterol reagent (Indianapolis, IN) and the Abbott triglyceride reagent (Chicago, IL). The lipid measurements were made monthly or biweekly throughout the study on plasma samples collected 24 hours post-meal.

5 Plasma and vascular avasimibe concentrations were obtained in a group of 8 animals receiving 25 mg/kg avasimibe for 7 to 8 weeks that were not used to make the morphologic and biochemical measurements; however, gross lesion extents were comparable in both avasimibe treatment groups. Plasma samples from avasimibe-treated animals were obtained after 7 weeks of dosing at 0, 1, 2, 4, 10 8, and 24 hours post-dose, and plasma concentrations were determined using a liquid chromatographic mass spectrometric assay. Avasimibe and the internal standard, [$^{13}\text{C}_6$]avasimibe, were extracted from plasma using diethyl ether. The ether layer was evaporated to dryness and the residue reconstituted in acetonitrile:water (70:30). The chromatography conditions consisted of using 15 $2.1 \times 150 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$ Zorbax RX-C18 column with a mobile phase of acetonitrile:5 mM ammonium acetate buffer (70:30) at a flow rate of 0.2 mL/min. Analytes were detected by mass spectrometry. Vascular avasimibe levels were quantified in a similar manner to that noted above for plasma; however, 100 to 200 mg of aortic arch tissue was homogenized in 2 to 4 mL of water prior to 20 extraction with diethyl ether. Aortic arch samples were collected 24 hours post-dose after 8 weeks of 25 mg/kg avasimibe.

A 3-cm segment of the iliac-femoral artery adjacent to that collected for histologic evaluation and the descending thoracic aorta were assayed for their total cholesterol, CE, free cholesterol, and total phospholipid content as previously 25 described. The lipids were extracted in chloroform:methanol (2:1) by the procedure of Folch I., Lees M., Sloane-Stanley G.H., J. Biol. Chem., 1957;226:497-509. The lipid composition of the iliac-femoral artery and descending thoracic aorta was measured with an Iatroscan TH-10 Mark IV TLC-FID analyzer from RSS Inc. (thin-layer chromatography-flame ionization 30 detection; Jackson, TN) attached to a Hewlett-Packard 3390A integrator (Palo Alto, CA).

Macrophage Cell Culture Methods. The IC_{50} of avasimibe against

-36-

macrophage ACAT was evaluated in cultured human monocyte-derived macrophages. Human monocyte-derived macrophages supplied by Advanced Biotechnology, Inc. (Columbia, MD) were elutriated from blood of normal adult donors as previously described. Frozen but viable monocytes (20×10^6 cells/vial) were thawed and plated into 6-well plates containing RPMI 1640 media, 10% FBS obtained from Hyclone Laboratories (Logan, UT), 1 ng/mL GM-CSF from R&D Systems (Minneapolis, MN) for 10 days to promote monocyte differentiation. On Day 10, the cells were washed and incubated with RPMI 1640, 1% Hu-Nutridoma from Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN) and 1 ng/mL GM-CSF for an additional 24 hours. The culture media was changed from RPMI 1640 with 1% pen/strep, 10% FBS and 1 ng/mL GM-CSF to RPMI 1640 with 1% pen/strep, 1% Nutridoma Hu, and 1 ng/mL GM-CSF. Avasimibe was dissolved in DMSO and was added at concentrations of 10 to 1000 nM for 1 hour prior to addition of 37 μ g/mL acetylated LDL supplied by PerImmune, Inc. (Rockville, MD). After a 24 hour incubation, the internal standard, 1,2-hexadecanediol purchased from Aldrich Chem. (Milwaukee, WI) was added at 37.5 μ g/mL to each well and lipids were extracted with 1 mL of hexane:isopropanol (3:2). After extraction, the organic phase was dried under nitrogen, redissolved in iso-octane/tetrahydrofuran (97:3) and the free cholesterol, CE and triglyceride content of the cells was quantified using an HPLC method. In separate cultures treated in a similar fashion to that noted above for determination of the IC₅₀ of avasimibe against macrophage ACAT, the media was removed and MMP activity was assessed by gelatin zymography.

Zymography Methods. Aortic matrix metalloproteinase expression was assessed in the aortic arch of 4 to 6 animals from the progression control and avasimibe treatment group. Specimens of aortic arch were stored at -70°C prior to extraction of tissue MMPs according to the procedure described by Galis et al. Tissue samples were minced and homogenized in ice-cold 10 mM sodium phosphate buffer (pH 7.2) containing 150 mM sodium chloride, 1% Triton X-100, 0.1% SDS, 0.5% sodium deoxycholate, and 0.2% sodium azide. Tissue homogenates were centrifuged at 14000 RPM for 10 minutes at 4°C and the supernatant collected. Protein content was measured using a BioRad protein assay

-37-

and SDS-PAGE zymography was performed on the extracted tissue specimens. 1 part tissue homogenate containing 30 µg protein was mixed with 1 part 2X sodium dodecyl sulfate (SDS) sample buffer from Novex (San Diego, CA) and molecular weight markers were added. Each sample was loaded on either a 10% polyacrylamide gel containing 0.1% gelatin purchased precast from Novex (San Diego, CA) or 4-16% acrylamide gel containing beta-casein which were prestained for protein from Novex (San Diego, CA). As a positive control, lysates of cultured rabbit renal artery smooth muscle cells treated with 4 mM PMA for 18 hours and known to express MMP-2, -3 and -9 were added to each gel. After electrophoresis at 125 volts for 90 minutes, the gel was renatured in renaturing buffer from Novex (San Diego, CA) for 30 minutes. After equilibration in the Novex developing buffer (San Diego, CA) for 30 minutes, fresh developing buffer was added and the gelatin containing gel was allowed to develop overnight at 37°C while the casein containing gels were developed for 72 hours at 37°C to visualize the zymogen bands. The gelatin gels were stained with 0.5% Coomassie blue and destained with buffer consisting of 10% acetic acid, 50% methanol and 40% distilled water for 30 minutes to visualize the zymogen bands. An image of each gel was scanned into a computer with a Hewlett Packard scanner and the zymogen bands were quantified using Biosoft QuantiScan software, and the results were expressed in arbitrary densitometric units. Since on the casein impregnated gel MMP-1 and MMP-3 could not be differentiated because of similar electrophoretic mobility, the zymogen bands at 57 kD and 45 kD were considered to represent latent and active forms of both MMPs. An antibody specific for rabbit MMP-3 obtained from Calbiochem (La Jolla, CA) indicated by Western analysis that the zymogen bands at 57 kD and 45 kD contained MMP-3; however, the presence of MMP-1 could not be ruled out since a specific antibody to rabbit MMP-1 was not available. A faint band at 19 kD or MMP-7 was also observed in the casein gels; however, the band intensity precluded reproducible densitometric quantification. In order to validate that the zymogen bands were MMPs, 0.2 to 20 mM EDTA was added to the developing buffer of several control lanes. Catalytic activity was abolished upon incubation with EDTA;

however, addition of 1 μ M avasimibe to the developing buffer had no effect on the formation of the zymogen bands (Figure 1).

Molecular Methods. Total RNA was extracted using a guanidine isothiocyanate method in both progression control and avasimibe-treated animals ($n = 8/\text{group}$). RNA (20 μ g) was electrophoresed in 1% formaldehyde/agarose gel and blotted onto a nylon membrane (S&S, Keene, NH) in $20\times$ SSC by using capillary transfer overnight. The Northern blot was baked at 80°C for 20 minutes, UV-cross-linked, and prehybridized. Blots were hybridized at 65°C with a radiolabeled ($\alpha\text{-}^{32}\text{P}$ dCTP) cDNA probes for rabbit MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 and, as an internal control, human S9 ribosomal cDNA (0.9 kb). The probes were generated by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) from rabbit tissue RNA using sense and antisense primers. The membranes were washed at 65°C in 1% SDS/ $2\times$ SSC and quantified the signals using a Storm 860 phosphorimager and ImageQuant software (Molecular Dynamics, Sunnyvale, CA).

The rabbit-specific sense and antisense primers used above were prepared for MMP-1 (Fini M.E. et al., *Biochemistry*, 1987;26:6156-6165), MMP-2 (Matsumoto S. et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1996;1307:137-139), MMP-3 (Fini M.E. et al., *Arthritis and Rheumatism*, 1987;30(11):1254-1264), MMP-9 (Tezuka K. et al., *J. Biol. Chem.*, 1994;269:15006-15009), TIMP-1 (Wang, H. et al., *Atherosclerosis*, 1996;126:95-104), and TIMP-2 (Wertheimer S.J. and Katz S., *Inflamm. Res.*, 1995;44(Suppl. 2):S121-S122) based on their respective GenBank published sequences. The custom primer sets for each MMP and TIMP were synthesized by Life Technologies, Inc. (Grand Island, NY). The criteria for both sense and antisense primer generation were a T_m range of 60°C to 80°C , scale of 50 nmol and desalted purity. These primer sets were used with a One-Step RT-PCR procedure in order to generate the PCR products used above for MMP-1 (1,200 bp), MMP-2 (500 bp), MMP-3 (700 bp), MP-9 (600 bp), TIMP-1 (650 bp), and TIMP-2 (600 bp).

Cytochemical Methods. For histologic evaluation of the iliac-femoral and aortic arch lesions, the first 1-cm segment of the iliac-femoral artery distal to the aortic-iliac bifurcation and ascending aorta distal to the aortic valves, respectively,

-39-

were fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 hours. The vessels were dehydrated, cleared in xylene, and infiltrated with molten paraffin (<60°C) using a Miles Scientific Tissue Tek VIP autoprocessor (Elkhart, IN). The tissue segments were embedded in paraffin and sectioned at 5 µm with a Reichert-Jung microtome purchased from Baxter (McGraw Park, IL). In order to obtain a thorough representation of the histologic appearance of the iliac-femoral lesion, 3 ribbons of 20 sections each were cut. Each ribbon of sections was spaced approximately 100 µm apart. Three pairs of sections, i.e., 1 pair from each ribbon, were affixed to cleaned 3-aminopropyltriethoxy-silane coated glass slides and stored until stained. The general histologic character and nature of the extracellular matrix was evaluated in hematoxylin and eosin and Verhoeff's elastica stained sections. The cellular composition of lesions was determined using anti-RAM11 antibody to rabbit monocyte-macrophages from DAKO (Carpinteria, CA) and anti-HHF35 smooth muscle cell antibody from ENZO Diagnostics (New York, NY). The immuno-cytochemical staining of monocyte-macrophages and SMC was performed as described previously.

Morphometric Methods. Sections of the iliac-femoral artery, a site of diet + chronic injury-induced atherosclerosis, and aortic arch, a reproducible and predictable site of hypercholesterolemia-induced lesions, stained using the Verhoeff's elastica procedure or with immunochemical markers for monocyte-macrophages were used for quantification of lesion and monocyte-macrophages areas as well as monocyte-macrophages size. Given the lack of a predictable site for atherosclerotic lesion formation in the descending thoracic aorta, no histologic measurements were made of lesions in this region. Gross extent of atherosclerosis within the thoracic aorta was also measured. The morphometric analyses of the iliac-femoral artery were performed on a Power Macintosh 8100/80AV computer using the public domain NIH Image program (written by Wayne Rasband at the US National Institute of Health and available from the Internet by anonymous ftp from zipper.nimh.nih.gov or on floppy disk from NTIS, 5285 Port Royal Road, Springfield, VA 22161, Part PB93-504868). Morphometric analyses of the aortic arch and thoracic aorta were performed using a PGT Imagist II image analysis system (Princeton, NJ) as previously described. Quantification of monocyte-

193

-40-

macrophage size was performed on RAM-11 stained hematoxylin counterstained sections using Image Pro Plus image analysis software (Media Cybernetics, Silver Spring, MD). Images of ten random and non-overlapping fields of RAM-11 (+) areas within aortic arch cross-sections were collected at 40 X on a
5 Leica DMR microscope from each control and avasimibe-treated animal. Area of RAM-11 (+) staining and number of nuclei associated with the immunoprecipitate were quantified and average monocyte-macrophage cell area was calculated.

Iliac-femoral and aortic arch lesion and macrophage areas and aortic arch macrophage size were determined for each specimen, and the average per group
10 was calculated based on the mean specimen area. The percent lesion coverage of the thoracic aorta was also determined for each group.

Statistical Analyses. All statistical comparisons of the biochemical and morphometric data were made relative to the untreated hypercholesterolemic progression control. Total plasma cholesterol exposure of the animals over the
15 course of the study and during the drug treatment phase were determined by applying the trapezoidal rule to the cholesterol time curves. An analysis of variance procedure followed by a least significant difference test or 1-tailed Student's t-test for comparisons made relative to the untreated progression control were used. To ensure an unbiased result, the data were collected in a
20 double-blinded fashion. The specimens were ascribed to their respective treatment group after the biochemical and morphometric measurements were obtained.

In vivo studies were carried out which demonstrate the ability of the ACAT inhibitor, avasimibe, to directly limit macrophage accumulation in developing atherosclerotic plaques, resulting in mainly fibromuscular lesions.
25 Male New Zealand white rabbits were sequentially fed a cholesterol/fat diet for 9 weeks, fat only diet for 6 weeks and 25 mg/kg avasimibe for 7 to 8 weeks. Avasimibe had no effect on plasma total cholesterol exposure. Plasma avasimibe C_{max} and AUC_(0-24h) levels were 178 ng/mL and 2525 ng·h/mL, respectively, after 7 weeks of 25 mg/kg avasimibe. The IC₅₀ against human monocyte-macrophage ACAT was 12 ng/mL when determined in the absence of albumin
30 and aortic arch avasimibe levels were 25 ng/gm wet weight.

During the hypercholesterolemia phase, i.e., first 9 weeks of the study,

plasma total cholesterol levels rose to between 1500 and 2000 mg/dL but decreased to approximately 500 mg/dL during the subsequent 6-week dietary normalization phase (Figure 2). At necropsy, mean plasma total cholesterol levels were reduced 70% by avasimibe; however, no significant changes were noted at previous time points. Prior to drug treatment, plasma total cholesterol exposure as measured by the area under the cholesterol time curve was similar between control and avasimibe groups, i.e., 117792 and 104422 mg-day/dL, respectively.

Avasimibe had no effect on plasma total cholesterol exposure during the final 8-week treatment phase (Figure 3). Plasma triglyceride levels were unaffected by avasimibe treatment and mean values ranged from between 46 and 169 mg/dL.

Plasma avasimibe C_{max} determined in a subset of animals treated with 25 mg/kg avasimibe for 7 weeks but comparably fed the fat diet was 178 (31) ng/mL (Mean $\pm$ %RSD) while the plasma AUC₍₀₋₂₄₎ was 2525 (33) ng-hr/mL. In extracts of aortic arch taken 24 hours post-dose after 8 weeks of receiving 25 mg/kg avasimibe, avasimibe concentrations were 25 ng/gm tissue wet weight.

In cultured human monocyte-macrophages, avasimibe reduced the intracellular CE concentration in a dose-dependent manner while free cholesterol and triglyceride concentrations were relatively unchanged over the range of 10 to 1000 nM avasimibe. The IC₅₀ of avasimibe against isolated cultured primary human monocyte-macrophage ACAT was 25 $\pm$ 9 nM or 12 $\pm$ 4.5 ng/mL (Mean $\pm$ SEM).

Thoracic aortic and iliac-femoral CE content were reduced 39% and 36%, respectively, by avasimibe relative to the untreated control and 25% and 39%, respectively, when compared to time zero, i.e., initiation of drug intervention (Table 1). Thoracic aortic free cholesterol content was reduced 39%; however, no change in total phospholipid content or free cholesterol was noted in the iliac-femoral artery.

Aortic arch MMP levels as measured by gelatin and casein zymography were reduced following avasimibe treatment (Figures 4 and 5). The density of the zymogen bands associated with 92 kD gelatinase (latent MMP-9) and 88 kD gelatinase (active MMP-9) was reduced 65% and 33%, respectively. Density of bands associated with 72 kD gelatinase (latent MMP-2) and 66 kD gelatinase

-42-

(active MMP-2) were modestly reduced 7 to 20% but such changes were not statistically significant. Density of the zymogen bands on the casein gels associated with 52 kD (latent MMP-1 and -3) was reduced 52% and 45 kD (active MMP-1 and -3) was decreased 60% (Figure 6).

5 Cultured human monocyte-macrophage MMP levels as measured by gelatin zymography were unaffected by direct administration of avasimibe to the cultures. After a 24 hour incubation with 50 µg/mL acetyl-LDL, macrophage cholesteryl ester (CE) and free cholesterol (FC) content as determined by HPLC was 45% and 55% of the total cholesterol, respectively. Latent MMP-9 and
10 MMP-2 was present in differentiated non-CE enriched Hmdm and no change in the amount of catalytic activity was noted following incubation with acetyl-LDL for 24 hours. The catalytic activity was inhibited by incubation with EDTA. Direct incubation of up to 1000 nM avasimibe with cultured human monocyte-macrophages had no effect on latent MMP-9 and MMP-2 catalytic activity.

15 Changes in aortic arch MMP and TIMP expression as measured by Northern analysis were also noted upon avasimibe treatment (Figures 7 to 10 and Table 2). Aortic arch MMP-2 mRNA levels increased 135% while MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA levels decreased an average of 28% to 39% following avasimibe treatment.

20 Histologic evaluation of the aortic arch and iliac-femoral artery revealed that the atherosclerotic lesions were of several distinct morphologic appearances. In both vascular regions, the lesions were macrophage and SMC enriched; however, the relative distribution and quantity of these cell types varied. In the aortic arch, the macrophages were located both superficially and within the deep
25 intimal regions of the lesion while in the iliac-femoral artery the macrophages were predominantly deep intimal and medial. The degree of lesion complexity as evidenced by the incidence of fibrous plaques and fibrofoamy lesions varied with the vascular region and treatment group. Fibrous plaque lesions were identified as containing areas of basophilia and intimal necrosis, cholesterol clefts, and/or
30 calcium deposition. Fibrofoamy lesions were characterized as macrophage- and SMC-enriched lesions without evidence of intimal necrosis. In the aortic arch, 50% to 62% of the progression control and drug-treated animals had fibrous

plaque lesions while 94% of the animals in the time zero group contained macrophage-enriched fibrofoamy lesions. In the iliac-femoral artery, avasimibe decreased the incidence of fibrous plaque lesions from 50% to 28% of the animals.

5 Morphometric measures of atherosclerotic lesion extent and composition were also altered. Relative to drug initiation, thoracic aortic, aortic arch, and iliac-femoral lesion size or extent and monocyte-macrophage enrichment increased in control animals administered the chow/fat diet alone. Avasimibe reduced the percent lesion coverage of the thoracic aorta from 34% in the control
10 animals to 20%. Avasimibe decreased the cross-sectional lesion area and monocyte-macrophage content of the aortic arch by 35% and 27%, respectively (Figure 11). Monocyte-macrophage size within the aortic arch was unaffected by avasimibe treatment (Table 3). In the iliac-femoral artery, avasimibe decreased the monocyte-macrophage content of the lesions by 77% and the ratio of RAM-11(+)
15 cell area/lesion area from 0.22 to 0.05 (Figure 12).

 Direct inhibition of arterial wall ACAT can potentially stabilize atherosclerotic lesions and prevent plaque rupture by limiting macrophage accumulation and reducing the expression of matrix metalloproteinases. This conclusion is supported by several findings of the current study which can be
20 summarized as follows: 1) avasimibe decreased the cross-sectional lesion area and monocyte-macrophage content of the foam cell enriched aortic arch by 35% and 27%, respectively. The reduction in monocyte-macrophage area reflected a change in cell number and not size. 2) In the iliac-femoral artery, avasimibe specifically decreased the monocyte-macrophage content of the lesions by 77%
25 and the ratio of RAM-11(+) cell area/lesion area from 0.22 to 0.05. 3) In the absence of a reduction in plasma cholesterol exposure, avasimibe decreased thoracic aortic and iliac-femoral CE content 39% and 36%, respectively. Since cholesteryl ester is the end product of the ACAT reaction, these data suggest that vascular ACAT was inhibited. 4) Plasma and tissue concentrations of avasimibe
30 were 178 ng/mL and 25 ng/gm weight wet, respectively. Such levels exceed that required to inhibit macrophage ACAT, i.e., $IC_{50} = 24$ nM or 12 ng/mL, and further support the hypothesis that direct inhibition of vascular ACAT had

occurred. 5) Aortic arch MMP activity as measured zymographically was reduced 33% to 65% and aortic arch MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA levels were decreased 28% to 39%. Both groups of changes were associated with reductions in aortic arch macrophage area.

5 The studies support the assertion that inhibition of ACAT directly alters the progression of the fibrofoamy lesion by limiting their macrophage enrichment and expression of macrophage-derived pro-atherosclerotic molecules and, through lesion remodeling, by reducing the potential for plaque rupture associated with elaboration of macrophage-derived matrix metalloproteinases. In addition,
10 reductions in monocyte-macrophage accumulation within atherosclerotic lesions or alterations in the phenotype of the monocyte-macrophages further limits the expression of pro-atherosclerotic molecules.

 The studies described above show that macrophages are a source of MMPs and monocyte-macrophages and matrix degrading enzymes are localized to the
15 potentially friable shoulder regions of atherosclerotic lesions. They also show the significance of cholesteryl ester (CE) accumulation in macrophage foam cell formation and monocyte-macrophage recruitment. Thus, these studies provide the basis for the expectation that ACAT inhibitors *directly* limit macrophage accumulation in developing atherosclerotic plaques, resulting in mainly
20 fibromuscular lesions. Additionally, ACAT inhibitors prevent destabilization and/or rupture of pre-established atherosclerotic lesions by reducing MMP expression within the lesion.

 The compounds to be employed in the present invention can be prepared and administered in a wide variety of oral and parenteral dosage forms for treating
25 and preventing atherosclerosis. The compounds can be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally. Also, the compounds can be administered by inhalation, for example, intranasally. Additionally, the compounds can be administered transdermally. It will be obvious to those skilled in the art that the
30 following dosage forms may comprise as the active component, either a compound as a free base, acid, or a corresponding pharmaceutically acceptable salt of such compound. The active compound generally is present in a concentration of about 5% to about 95% by weight of the formulation.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds of the present invention, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, pills, capsules, cachets, suppositories, and dispersible granules. A solid carrier can be one or more substances which may also act as diluents, flavoring agents, solubilizers, lubricants, suspending agents, binders, preservatives, tablet disintegrating agents, or an encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided active component.

In tablets, the active component is mixed with the carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

The powders and tablets preferably contain from 5% or 10% to about 70% of the active compound. Suitable carriers are magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, a low melting wax, cocoa butter, and the like. The term "preparation" is intended to include the formulation of the active compound with encapsulating material as a carrier providing a capsule in which the active component, with or without other carriers, is surrounded by a carrier, which is thus in association with it. Similarly, cachets and lozenges are included. Tablets, powders, capsules, pills, cachets, and lozenges can be used as solid dosage forms suitable for oral administration.

For preparing suppositories, a low melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides or cocoa butter, is first melted and the active component is dispersed homogeneously therein, as by stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool, and thereby to solidify.

Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution.

Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing, and thickening agents as desired.

5 Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for oral administration. 10 Such liquid forms include solutions, suspensions, and emulsions. These preparations may contain, in addition to the active component, colorants, flavors, stabilizers, buffers, artificial and natural sweeteners, dispersants, thickeners, solubilizing agents, and the like.

The pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such 15 form, the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsule, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the 20 appropriate number of any of these in packaged form.

The quantity of active component in a unit-dose preparation may be varied or adjusted from 1 to 1000 mg, preferably 10 to 100 mg according to the particular application and the potency of the active component. The composition can, if desired, also contain other compatible therapeutic agents.

25 The compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at a dose that is effective to inhibit esterification activity of ACAT. Such effective amounts are those which prevent monocyte-macrophage accumulation. The compounds can also be used prophylactically at the same dose levels. The initial dosage of about 1 mg to about 100 mg per kilogram daily will 30 be effective to prevent and treat atherosclerosis. A daily dose range of about 5 to about 75 mg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for a particular

situation is within the skill of the art. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compound. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstance is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day if desired. Typical dosages will be from about 0.1 to about 500 mg/kg, and ideally about 25 to about 250 mg/kg.

The following examples illustrate typical formulations that can be utilized in the invention.

Tablet Formulation

Ingredient	Amount (mg)
ACAT Inhibiting Compound	25
Lactose	50
Cornstarch (for mix)	10
Cornstarch (paste)	10
Magnesium stearate (1%)	5
Total	100

The ACAT inhibitor, lactose, and cornstarch (for mix) are blended to uniformity. The cornstarch (for paste) is suspended in 200 mL of water and heated with stirring to form a paste. The paste is used to granulate the mixed powders. The wet granules are passed through a No. 8 hand screen and dried at 80°C. The dry granules are lubricated with the 1% magnesium stearate and pressed into a tablet. Such tablets can be administered to a human from 1 to 4 times a day for prevention of atherosclerotic plaque destabilization and/or rupture.

Preparation for Oral Solution

Ingredient	Amount
ACAT Inhibiting Compound	400 mg
Sorbitol solution (70% N.F.)	40 mL
Sodium benzoate	20 mg
Saccharin	5 mg
Red dye	10 mg
Cherry flavor	20 mg
Distilled water q.s.	100 mL

5 The sorbitol solution is added to 40 mL of distilled water, and the ACAT inhibitor is dissolved therein. The saccharin, sodium benzoate, flavor, and dye are added and dissolved. The volume is adjusted to 100 mL with distilled water. Each milliliter of syrup contains 4 mg of invention compound.

Parenteral Solution

10 In a solution of 700 mL of propylene glycol and 200 mL of water for injection is suspended 20 g of avasimibe. After suspension is complete, the pH is adjusted to 6.5 with 1N sodium hydroxide, and the volume is made up to 1000 mL with water for injection. The formulation is sterilized, filled into 5.0 mL ampoules each containing 2.0 mL, and sealed under nitrogen.

Table 1. Thoracic Aortic and Iliac-Femoral Lipid Content

Treatment	Thoracic Aorta ^a			Iliac-Femoral Artery ^a		
	Cholesteryl Ester	Free Cholesterol	Total Phospholipids	Cholesteryl Ester	Free Cholesterol	Total Phospholipids
Time Zero Control	148.1 ± 20.7	57.9 ± 6.3	49.9 ± 3.0	181.0 ± 20.8	56.9 ± 3.8	39.3 ± 3.1
Progression Control	179.7 ± 17.7	84.9 ± 8.8	63.6 ± 5.0	170.6 ± 13.4	56.7 ± 6.3	38.6 ± 2.7
Avasimibe (25 mg/kg)	110.6 ± 19.4* (-39)	51.7 ± 11.4* (-39)	56.2 ± 6.6 (-12)	110.1 ± 16.4* (-36)	51.3 ± 6.4 (-10)	35.9 ± 7.0 (-7)

N = 16 in the time zero and progression group and 8 in the avasimibe treatment group. Value in parentheses represents percent change from progression control.

* Statistically significant difference from the progression control at p < 0.05

^a Data are expressed as mean ± SEM in µg/mg dry defatted tissue.

201

Table 2. MMP and TIMP mRNA Levels in Aortic Arch of Control and Avasimibe-Treated Animals

	Progression Control	Avasimibe (25 mg/kg)
MMP-2	1.11 ± 0.27	2.61 ± 0.26*
MMP-9	1.33 ± 0.35	0.96 ± 0.14
TIMP-1	1.57 ± 0.42	1.11 ± 0.21
TIMP-2	1.22 ± 0.08	0.88 ± 0.03*

The data have been normalized for loading of the gel based on S9 content and are expressed as Mean ± SEM, n = 8/group.

* Statistically significant difference from the progression control at p <0.05.

Table 3. Aortic Arch Monocyte-Macrophage Size

Treatment	Average Macrophage Size (µm) ^a
Time Zero Control	362 ± 41
Progression Control	300 ± 26
Avasimibe (25 mg/kg)	281 ± 30

N = 16 in the time zero and progression group and 8 in the avasimibe treatment group.

^a Data are expressed as mean ± SEM. No statistically significant differences in average macrophage size were noted at p <0.05.

FIGURES

Figures are provided to illustrate data in various visual formats.

In brief:

5

Figure 1 is a gelatin zymography showing avasimibe failed to inhibit MMP-2 and -9 and a casein zymography showing avasimibe failed to inhibit MMP-1 or -3 versus untreated controls.

10

Figure 2 is a line graph with error bars showing mean plasma total cholesterol levels over the time course of the study for drug-treated animals versus untreated progression controls. In both groups, plasma total cholesterol levels rose during the hypercholesterolemia phase of the study (Week 0 to Week 9), then decreased during the subsequent 6-week dietary normalization phase (Week 9 to Week 15).

Figure 3 is a bar graph showing mean plasma cholesterol exposure during the final 7-week treatment phase of the study. Avasimibe had no effect on plasma total cholesterol levels during Weeks 15 to 22 relative to untreated progression controls.

5 Figure 4 is a gelatin zymography showing MMP-2 and -9 expression in the aortic arch of hypercholesterolemic rabbits treated with 25 mg/kg of avasimibe. MMP-2 and -9 levels were reduced relative to untreated progression controls.

10 Figure 5 is a casein zymography showing MMP-1 or -3 expression in the aortic arch of hypercholesterolemic rabbits treated with 25 mg/kg of avasimibe. MMP-1 or -3 levels were reduced relative to untreated progression controls.

15 Figure 6 is a bar graph showing mean densitometry measurements of the latent and active zymogen bands of the MMP-9, -2, and -1 and -3. Reduction in levels of latent and active forms of MMP-9 and -1 and -3 were statistically significant while those for MMP-2 were not compared to untreated progression controls.

Figure 7 is a Northern blot of MMP-2 mRNA expression in the aortic arch. Aortic arch MMP-2 mRNA levels increased in avasimibe-treated animals versus untreated progression controls.

20 Figure 8 is a Northern blot of MMP-9 mRNA expression in the aortic arch. Aortic arch MMP-9 mRNA levels decreased in avasimibe-treated animals versus untreated progression controls.

Figure 9 is a Northern blot of MMP-1 mRNA expression in the aortic arch. Aortic arch TIMP-1 mRNA levels decreased in avasimibe-treated animals versus untreated progression controls.

25 Figure 10 is a Northern blot of TIMP-2 mRNA expression in the aortic arch. Aortic arch TIMP-2 mRNA levels decreased in avasimibe-treated animals versus untreated progression controls.

30 Figure 11 is a bar graph depicting a morphometric evaluation of the extent of atherosclerosis within the thoracic aorta and the cross-sectional lesion and macrophage area within the aortic arch. Relative to drug initiation, thoracic aortic, aortic arch, and iliac-femoral lesion size or extent and monocyte-macrophage enrichment increased in untreated progression control animals administered the chow/fat diet alone.

204

Figure 12 is a bar graph depicting a morphometric evaluation of the iliac-femoral cross-section lesion and macrophage area. Avasimibe decreased the monocyte-macrophage content of the lesions and the ratio of RAM-11(+) cell area/lesion area relative to untreated progression controls.

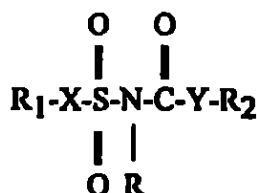


207
205

CLAIMS

1. A method of inhibiting monocyte-macrophage accumulation in atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of an ACAT inhibitor.

2. A method according to Claim 1 wherein the compound is a compound of formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

X and Y are selected from oxygen, sulfur and $(\text{CR}'\text{R}'')_n$ wherein n is an

integer of from 1 to 4 and R' and R'' are each independently hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, hydroxy, C₂-C₆ acyloxy, C₃-C₁₀ cycloalkyl, phenyl optionally substituted or R' and R'' together form a C₃-C₁₀ cycloalkyl or a carbonyl;

R is hydrogen, a straight or branched alkyl of from 1 to 8 carbon atoms or benzyl;

R₁ and R₂ are each independently selected from

- (a) phenyl or phenoxy each of which is unsubstituted or is substituted with 1 to 5 substituents selected from

phenyl,

an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms and which is straight or branched,

an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms and which is straight or branched;

phenoxy,

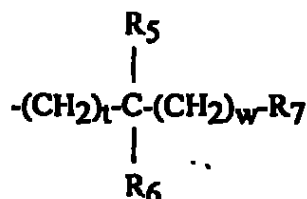
206
208

- hydroxy,
fluorine,
chlorine,
bromine,
5 nitro,
trifluoromethyl,
-COOH,
-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and
is straight or branched,
10 -(CH₂)_pNR₃R₄ wherein p is zero or 1, and each of R₃ and
R₄ is selected from hydrogen or a straight or
branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms;
(b) 1- or 2-naphthyl unsubstituted or substituted with from 1 to
3 substituents selected from
15 phenyl,
an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms and which
is straight or branched,
an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms and
which is straight or branched;
20 hydroxy,
phenoxy,
fluorine,
chlorine,
bromine,
25 nitro,
trifluoromethyl,
-COOH,
-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and
is straight or branched,
30 -(CH₂)_pNR₃R₄ wherein p, R₃ and R₄ have the meanings
defined above;
(c) arylalkyl;

or
(e) adamantyl or a cycloalkyl group wherein the cycloalkyl moiety has
from 3 to 10 carbon atoms.

207
209

3. A method according to Claim 1 wherein
R₁ and R₂ are independently selected from substituted phenyl or



wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that the sum of t and w is not greater than 5; R₅ and R₆ are each independently selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, or when R₅ is hydrogen, R₆ can be selected from the groups defined for R₇; and R₇ is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms, or -(CH₂)_pNR₃R₄;

X is oxygen;

Y is (CR'R'')_n; and

R is hydrogen

wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, p, R₃, R₄, R', and R'' have the meanings as defined above in Claim 2.

4. A method according to Claim 1 wherein the compound administered is selected from

Sulfamic acid (phenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

- Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,
- 5 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [adamantaneacetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl
ester,
- Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
10 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- Sulfamic acid (decanoyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (dodecanoyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 15 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide-sodium salt,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
20 methyl]sulfonyl]carbamate,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]carbamate-sodium salt,
- Sulfamic acid (1-oxo-3,3-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid trans-[(2-phenylcyclopropyl)carbonyl]-
30 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,5-dimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,

- Sulfamic acid [2,4,6-trimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,4,6-trimethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 5 Sulfamic acid [2-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [3-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 10 Sulfamic acid [2-methoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (oxophenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2-trifluoromethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 15 Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclopentylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclohexylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 20 Sulfamic acid (diphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (triphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [(1-phenylcyclopentyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylbutyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclohexylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 30 Sulfamic acid (1-oxo-2,2-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [(9H-fluoren-9-yl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (1-oxo-3-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-2-propenyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]propyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid [(acetyloxy)[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [hydroxy[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [fluoro[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester sodium salt,

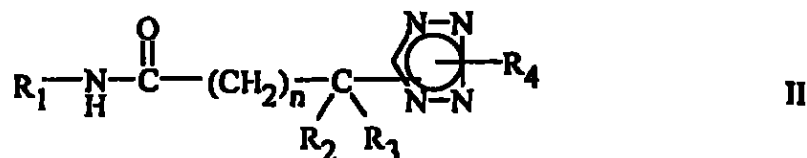
Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, and

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(phenyl)phenyl ester.

5. A method according to Claim 1 wherein the compound administered is sulfamic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester.

6. A method according to Claim 1 wherein the compound is a compound of formula



wherein n is 0, 1, or 2;

R₁ is selected from:

- (a) phenyl which is unsubstituted or is substituted with from 1 to 3 substituents selected from:
- 5 alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and which is straight or branched,
- alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms and which is straight or branched,
- 10 alkylthio having from 1 to 3 carbon atoms and which is straight or branched,
- hydroxy,
- phenyl,
- fluorine,
- chlorine,
- 15 bromine,
- nitro,
- cyano,
- trifluoromethyl,
- COOH,
- 20 -COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and which is straight or branched,
- (CH₂)_m NR₅ R₆ wherein m is zero or 1, and each of R₅ and R₆ is hydrogen or a straight or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms;
- 25 (b) 1- or 2-naphthyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents selected from:
- alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and which is straight or branched,
- alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms and which is straight or
- 30 branched,
- hydroxy,
- fluorine,

chlorine,

bromine,

nitro,

cyano,

trifluoromethyl,

-COOH,

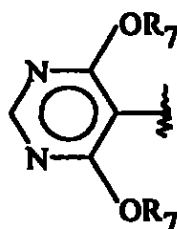
-COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and is

straight or branched,

-(CH₂)_m NR₅ R₆ wherein m, R₅, and R₆ have the meanings

defined above;

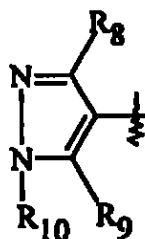
(c) the group



wherein R₇ is a lower alkyl group having from 1 to 3 carbon atoms

and is straight or branched;

(d) the group



wherein R₈ and R₉ are straight or branched alkyl having from 1 to

4 carbon atoms or phenyl, and R₁₀ is a straight or branched

hydrocarbon group having from 1 to 18 carbon atoms

which is saturated or is unsaturated containing 1 double

bond or 2 nonadjacent double bonds; phenyl; phenyl

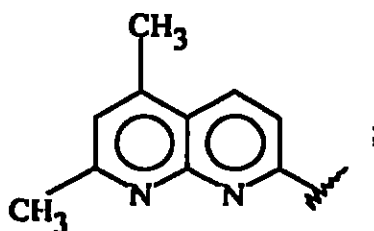
substituted with from 1 to 3 substituents selected from

straight or branched alkyl having 1 to 4 carbon atoms,

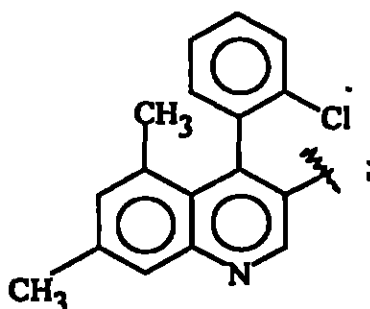
straight or branched alkoxy having from 1 to 3 carbon

atoms, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, cyano, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms and is straight or branched or $-(CH_2)_mNR_5R_6$ wherein m, R_5 , and R_6 are as defined above; or a heteroaryl group selected from 2-, 3-, or 4-pyridyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, 2- or 3-pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolinyl, or 3- or 4-pyridazinyl and the N-oxides thereof;

(e) the group



(f) the group



(g) a straight or branched hydrocarbon group having from 1 to 18 carbon atoms which is saturated or is unsaturated containing one double bond or 2 nonadjacent double bonds;

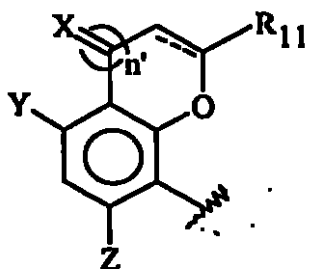
(h) a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms;

(i) a heteroaryl group selected from 2-, 3-, or 4-pyridyl which is unsubstituted or substituted with an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms or 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, and the N-oxides thereof;

(j) the group

216
214

-62-

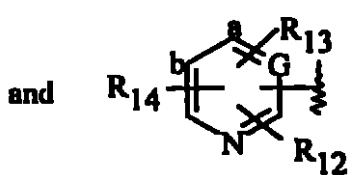
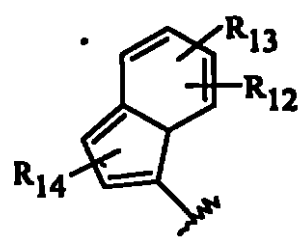
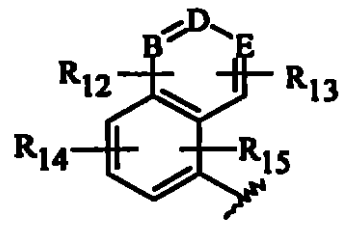


wherein --- denotes a single or double bond; Y and Z are each independently hydrogen, a straight or branched alkyl group of 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group of 1 to 3 carbon atoms or halogen;

X is oxygen or 2 hydrogen atoms;

R₁₁ is hydrogen or a straight or branched alkyl group of 1 to 4 carbon atoms, and n' is zero or 1; or

(k) is selected from the group



wherein R₁₂, R₁₃, R₁₄, and R₁₅ are each independently hydrogen, halogen, a straight or branched alkyl group of 1 to 4 carbon atoms, an alkoxy group of 1 to 3 carbon atoms, and alkylthio group of 1 to 3 carbon atoms, cycloalkylthio of 5 to 7 carbon atoms, phenylalkylthio in which the alkylene is from 1 to 4 carbon atoms, substituted phenylthio, heteroarylthio, or heteroaryloxy; and B, D, E, and G are nitrogen or carbon where one or more of B, D, and E is nitrogen; with the proviso that when G = nitrogen the group

is attached to the nitrogen atom of Formula I at the 4- or 5-position of the pyrimidine ring (a or b);

wherein R_2 and R_3 are the same or different and are selected from:

- 5
- (a) hydrogen, halogen or one of R_2 or R_3 is hydroxy;
- (b) a straight or branched alkyl group having from 1 to 12 carbon atoms, or a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms;
- 10
- (c) a phenyl or phenylalkyl group where the alkylene is from 1 to 4 carbon atoms and which the phenyl ring unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents selected from straight or branched alkyl having from 1 to 4 carbon atoms, straight or branched alkoxy having from 1 to 4 carbon atoms, alkylthio, straight or branched having 1 to 4 carbon atoms, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, cyano, nitro, phenyl, or $(CH_2)_mNR_5R_6$ wherein m, R_5 , and R_6 have the meanings defined above;
- 15
- (d) a straight or branched alkenyl group having from 2 to 6 carbon atoms; or
- 20
- (e) R_2 and R_3 taken together with the carbon atom to which they are attached form an alkylidene group of 1 to 4 carbon atoms, a benzylidene group, or a cycloalkyl group having from 3 to 7 carbon atoms; or
- 25
- (f) when R_2 is hydrogen, F, alkyl of C_{1-12} atoms, R_3 is a heteroaryl selected from a 5- or 6-membered monocyclic or fused bicyclic group containing at least 1 to 4 heteroatoms in at least one ring, said heteroatoms being nitrogen, oxygen, or sulfur and combinations thereof, said heteroaryl group being unsubstituted or substituted with an alkyl group
- 30

having from 1 to 4 carbon atoms and the N-oxides thereof;

- (g) 1- or 2-naphthyl which is unsubstituted or substituted with 1 to 3 substituents selected from:
alkyl having from 1 to 4 carbon atoms and which is straight or branched,
alkoxy having from 1 to 3 carbon atoms and which is straight or branched;

wherein R₄ is a straight or branched hydrocarbon chain having from 1 to 20 carbon atoms and is saturated or is unsaturated and has 1 double bond or has 2 nonadjacent double bonds or is alkylthio having 1 to 20 carbon atoms and is saturated; or a pharmaceutically acceptable salt or individual enantiomeric isomer thereof.

7. A method according to Claim 1 wherein the compound administered is selected from
(±) 2-dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±) 2-dodecyl-N,α-diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±)-N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±)-N-(2,4-difluorophenyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±)-2-octyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide, or
(±)-2-hexadecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide.

8. A method according to Claim 1 wherein the compound administered is selected from

(±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide,

(+)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide, or

5 (-)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2*H*-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide.

9. A method of inhibiting expression of matrix metalloproteinases in atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of an ACAT inhibitor.

10. A method according to Claim 9 of inhibiting expression of matrix metalloproteinases in atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula I above.

15 11. A method according to Claim 9 wherein R_1 and R_2 are independently selected from substituted phenyl or



wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that the sum of t and w is not greater than 5; R_5 and R_6 are each independently selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, or when R_5 is hydrogen, R_6 can be selected from the groups defined for R_7 ; and R_7 is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl,

-COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms,
or $-(CH_2)_pNR_3R_4$;

X is oxygen;

Y is $(CR'R'')_n$; and

5 R is hydrogen

wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, p, R_3 , R_4 , R' , and
 R'' have the meanings as defined above in Claim 10.

12. A method according to Claim 9 wherein the compound administered is
selected from

10 Sulfamic acid (phenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-

2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-

2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-

2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid[adamantaneacetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl
ester,

Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-

20 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,

Sulfamic acid[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-

2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,

Sulfamic acid (decanoyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (dodecanoyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)phenyl ester,

25 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide,

2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide-sodium salt,

30 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]carbamate,

491
219

-67-

2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-methylethyl]sulfonyl]carbamate-sodium salt,

Sulfamic acid (1-oxo-3,3-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid trans-[(2-phenylcyclopropyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2,5-dimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2,4,6-trimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid [2,4,6-trimethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 Sulfamic acid [3-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2-methoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (oxophenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

25 Sulfamic acid [2-trifluoromethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

30 Sulfamic acid (cyclopentylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (cyclohexylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (diphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

292
220

-68-

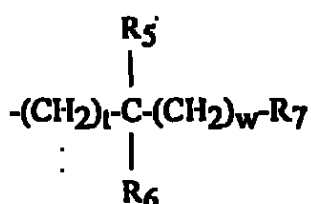
- Sulfamic acid (triphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [(1-phenylcyclopentyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
5 Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylbutyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid (cyclohexylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
10 Sulfamic acid (1-oxo-2,2-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [(9H-fluoren-9-yl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid (1-oxo-3-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
15 Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-2-propenyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]propyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
20 Sulfamic acid [(acetyloxy)[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [hydroxy[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [fluoro[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
25 Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester sodium salt,
Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
30 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, and
Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(phenyl)phenyl ester.

21 723

13. A method according to Claim 9 wherein the compound administered is sulfanilic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester.
14. A method according to Claim 9 of inhibiting expression of matrix metalloproteinases in atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of Formula II above.
15. A method according to Claim 9 wherein the compound administered is selected from
- 10 (±) 2-dodecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±) 2-dodecyl-N, α -diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±)-N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
15 (±)-N-(2,4-difluorophenyl)-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±)-2-octyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide, or
(±)-2-hexadecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide.
20
16. A method according to Claim 9 wherein the compound administered is selected from
- (±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide,
25 (+)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide, or
(-)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide.

222

17. A method of inhibiting the destabilization of atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of any ACAT inhibitor.
- 5 18. A method according to Claim 17 of inhibiting the destabilization of atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I above.
- 10 19. A method according to Claim 17 wherein R₁ and R₂ are independently selected from substituted phenyl or



- 15 wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that the sum of t and w is not greater than 5; R₅ and R₆ are each independently selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, or when R₅ is hydrogen, R₆ can be selected from the groups
- 20 defined for R₇; and R₇ is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon
- 25 atoms, or -(CH₂)_pNR₃R₄;
- X is oxygen;
- Y is (CR'R'')_n; and
- R is hydrogen

226
223

wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, p, R₃, R₄, R', and R'' have the meanings as defined above.

20. A method according to Claim 17 wherein the compound administered is selected from

5 Sulfamic acid (phenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid[adamantaneacetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl
ester,

Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
15 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,

Sulfamic acid[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,

Sulfamic acid (decanoyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid (dodecanoyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide,

2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide-sodium salt,

25 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]carbamate,

2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]carbamate-sodium salt,

Sulfamic acid (1-oxo-3,3-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,

30 Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,

224

Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid trans-[(2-phenylcyclopropyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid [2,5-dimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2,4,6-trimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid [2,4,6-trimethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [2-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [3-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid [2-methoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (oxophenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 Sulfamic acid [2-trifluoromethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (cyclopentylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

25 Sulfamic acid (cyclohexylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (diphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (triphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

30 Sulfamic acid [(1-phenylcyclopentyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylbutyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (cyclohexylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid (1-oxo-2,2-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [(9H-fluoren-9-yl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid (1-oxo-3-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-2-propenyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]propyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid [(acetyloxy)[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [hydroxy[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 Sulfamic acid [fluoro[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester sodium salt,

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

25 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, and

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(phenyl)phenyl ester.

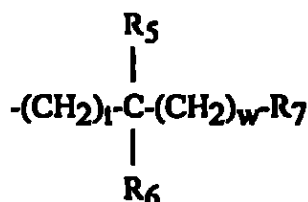
21. A method according to Claim 17 wherein the compound administered is
30 Sulfamic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester.

22. A method according to Claim 17 of inhibiting the destabilization of atherosclerotic lesions in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula II above.
- 5 23. A method according to Claim 17 wherein the compound administered is selected from
 - (±) 2-dodecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - (±) 2-dodecyl-N, α -diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - 10 (±)-N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - (±)-N-(2,4-difluorophenyl)-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - (±)-2-octyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide, or
 - 15 (±)-2-hexadecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide.
24. A method according to Claim 17 wherein the compound administered is selected from
 - 20 (±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide,
 - (+)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide, or
 - (-)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide.
 - 25
25. A method of preventing atherosclerotic plaque rupture in a mammal, including the human, in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of any ACAT inhibitor.

229
227

26. A method according to Claim 25 of preventing atherosclerotic plaque rupture in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I above.

- 5 27. A method according to Claim 25 wherein R₁ and R₂ are independently selected from substituted phenyl or



15 wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that the sum of t and w is not greater than 5; R₅ and R₆ are each independently selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, or when R₅ is hydrogen, R₆ can be selected from the groups defined for R₇; and R₇ is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms, or -(CH₂)_pNR₃R₄;

X is oxygen;

Y is (CR'R'')_n; and

R is hydrogen

25 wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, p, R₃, R₄, R', and R'' have the meanings as defined above.

28. A method according to Claim 25 wherein the compound administered is selected from

Sulfamic acid (phenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

- Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,
- 5 Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid[adamantaneacetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- 10 Sulfamic acid[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- Sulfamic acid (decanoyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (dodecanoyl)-2,6-bis-(1-methylethyl)phenyl ester,
- 15 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-methyl]sulfonyl]benzeneacetamide,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-methyl]sulfonyl]benzeneacetamide-sodium salt,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-methyl]sulfonyl]carbamate,
- 20 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-methyl]sulfonyl]carbamate-sodium salt,
- Sulfamic acid (1-oxo-3,3-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid trans-[(2-phenylcyclopropyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 30 Sulfamic acid [2,5-dimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

221
229

- Sulfamic acid [2,4,6-trimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2,4,6-trimethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 5 Sulfamic acid [2-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [3-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 10 Sulfamic acid [2-methoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (oxophenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [2-trifluoromethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 15 Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclopentylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclohexylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 20 Sulfamic acid (diphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (triphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [(1-phenylcyclopentyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylbutyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclohexylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 30 Sulfamic acid (1-oxo-2,2-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

232
230

Sulfamic acid [(9H-fluoren-9-yl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (1-oxo-3-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-2-propenyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]propyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid [(acetyloxy)[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [hydroxy[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [fluoro[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester sodium salt,

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

20 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, and

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(phenyl)phenyl ester.

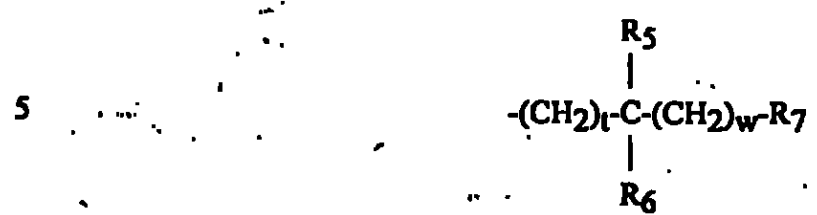
29. A method according to Claim 25 wherein the compound administered is

25 Sulfamic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester.

30. A method according to Claim 25 of preventing atherosclerotic plaque rupture in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula II above.

31. A method according to Claim 25 wherein the compound administered is selected from
 - (±) 2-dodecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - 5 (±) 2-dodecyl-N, α -diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - (±)-N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - (±)-N-(2,4-difluorophenyl)-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,
 - 10 (±)-2-octyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide, or
 - (±)-2-hexadecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide.
32. A method according to Claim 25 wherein the compound administered is selected from
 - (±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide,
 - (+)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide, or
 - 20 (-)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide.
33. A method of treating unstable angina in a mammal, including the human, in need of such treatment comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of an ACAT inhibitor effective for treating unstable angina.
- 25 34. A method according to Claim 33 of treating unstable angina in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula I above.

35. A method according to Claim 33 wherein
R₁ and R₂ are independently selected from substituted phenyl or



10 wherein t and w are independently an integer of from 0 to 4 with the proviso that the sum of t and w is not greater than 5; R₅ and R₆ are each independently selected from hydrogen or alkyl having from 1 to 6 carbon atoms, or when R₅ is hydrogen, R₆ can be selected from the groups defined for R₇; and R₇ is phenyl or phenyl substituted with from 1 to 3 substituents selected from a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, phenoxy, hydroxy, fluorine, chlorine, bromine, nitro, trifluoromethyl, -COOH, -COOalkyl, wherein alkyl has from 1 to 4 carbon atoms, or -(CH₂)_pNR₃R₄;

X is oxygen;

Y is (CR'R'')_n; and

20 R is hydrogen

wherein n is an integer of 1 or 2, and substituted phenyl, p, R₃, R₄, R', and R'' have the meanings as defined above.

36. A method according to Claim 33 wherein the compound administered is selected from,

- 25 Sulfamic acid (phenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,

- Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid[adamantaneacetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl
ester,
- 5 Sulfamic acid[[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- Sulfamic acid[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-
2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester-sodium salt,
- 10 Sulfamic acid (decanoyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid (dodecanoyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide,
- 2,6-Bis(1-methylethyl)-N-[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]benzeneacetamide-sodium salt,
- 15 2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]carbamate,
2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl[[[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-
methyl]sulfonyl]carbamate-sodium salt,
- 20 Sulfamic acid (1-oxo-3,3-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [2,6-dichlorophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid trans-[(2-phenylcyclopropyl)carbonyl]-2,6-bis(1-
ethylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [2,5-dimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
Sulfamic acid [2,4,6-trimethoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,
- 30 Sulfamic acid [2,4,6-trimethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-
methylethyl)phenyl ester,

- Sulfamic acid [2-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [3-thiophenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 5 Sulfamic acid [2-methoxyphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (oxophenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 10 Sulfamic acid [2-trifluoromethylphenyl(acetyl)]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (cyclopentylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 15 Sulfamic acid (cyclohexylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (diphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (triphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [(1-phenylcyclopentyl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 20 Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (1-oxo-2-phenylbutyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 25 Sulfamic acid (cyclohexylphenylacetyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid (1-oxo-2,2-diphenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- Sulfamic acid [(9H-fluoren-9-yl)carbonyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,
- 30 Sulfamic acid (1-oxo-3-phenylpropyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]-2-propenyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [1-oxo-3-[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]propyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

5 Sulfamic acid [(acetyloxy)[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid [hydroxy[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

10 Sulfamic acid [fluoro[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

Sulfamic acid (3-methyl-1-oxo-2-phenylpentyl)-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester sodium salt,

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester,

15 Sulfamic acid [[2,6-bis(1-methylethyl)phenoxy]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, and

Sulfamic acid [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(phenyl)phenyl ester.

20 37. A method according to Claim 33 wherein the compound administered is Sulfamic acid, [[2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl]-2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester.

25 38. A method according to Claim 33 of treating unstable angina in a mammal, including the human, in need thereof comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula II above.

30 39. A method according to Claim 33 wherein the compound administered is selected from
(±) 2-dodecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide,
(±) 2-dodecyl-N, α -diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,

(±)-N-[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,

(±)-N-(2,4-difluorophenyl)-2-dodecyl- α -phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide,

5 (±)-2-octyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide, or

(±)-2-hexadecyl- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide.

10 40. A method according to Claim 33 wherein the compound administered is selected from

(±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide,

(+)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide, or

15 (-)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-(2-dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-2-phenyl-acetamide.

41. A method according to Claim 1 wherein the compound administered is selected from:

20 N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

2-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

N-(2,4-Difluorophenyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

2-Tetradecyl-N-(2,4,6-tri-methoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

25 N-(4,6-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

N-(4,6-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-2-dodecyl-1H-tetrazole-5-acetamide;

2-Dodecyl-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

2-Dodecyl-N-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

1-Dodecyl-N-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-tetrazole-5-acetamide;

5 (±) 2-Dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±) 2-Dodecyl-N,α-diphenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

10 (±)-N-(2,4-Difluorophenyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-2-Octyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

15 (±)-2-Hexadecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-N-(4,6-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-N-(5,7-Dimethyl-1,8-naphthyridine-2-yl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

20 (±)-2-Dodecyl-α-phenyl-N-(1,3,5-trimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-N-Cyclopropyl-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-2-Dodecyl-α-phenyl-N-2-pyridinyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

25 (±)-2-Dodecyl-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

(±)-2-Dodecyl-N-(3-methyl-2-pyridinyl)-2-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide, N-oxide;

(±)-N-(1,1-Dimethylethyl)-2-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;

30 (±)-2-Dodecyl-α-(2-pyridyl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

- (±)-N-[2,6-Bis(1-methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-2-pyridinyl-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 2-Dodecyl-α,α-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 5 2-Dodecyl-α,α'-(2-propenyl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 1-(2-Dodecyl-2H-tetrazol-5-yl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-cyclopentanecarboxamide;
- 2-Tridecyl-α,α-dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 10 2-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-propanamide;
- N-(2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-propanamide;
- 15 N-(2,4-Difluorophenyl)-2-dodecyl-2H-tetrazole-5-propanamide;
- 1-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-1H-tetrazole-5-propanamide;
- (±)-n-(2,4-Difluorophenyl)-1-dodecyl-α-phenyl-1H-tetrazole-5-acetamide;
- 20 (±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-1-dodecyl-α-phenyl-1H-tetrazole-5-acetamide;
- (±)-2-Dodecyl-α-methyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- (±)-2-Dodecyl-α-(4-fluorophenyl)-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 25 (±)-2-Dodecyl-α-2-naphthalenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- (±)-α-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 30 (±)-2-Dodecyl-α-methyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;

- (±)-2-Dodecyl-α-phenylmethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- (±)-2-Dodecyl-α-cyclohexyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- 5 (-)-2-Dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide $[\alpha]_D = -58^\circ$ (1% in CH₃OH);
- (+)-2-Dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide $[\alpha]_D = +55.1^\circ$ (1% in CH₃OH);
- 10 (±)-N-[2,6-Bis(1-Methylethyl)phenyl]-2-dodecyl-α-fluoro-α-phenyl-2H-tetrazole-5-acetamide;
- (±)-2-Dodecyl-α-fluoro-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxy phenyl)-2H-tetrazole-5-acetamide;
- N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-decyl-2H-tetrazole-2-acetamide;
- 15 N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-dodecyl-2H-tetrazole-2-acetamide;
- (±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-2-acetamide;
- (±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-dodecyl-α-pentyl-2H-tetrazole-2-acetamide;
- 20 (±)-N-[2,6-bis(1-Methylethyl)phenyl]-5-(dodecylthio)-α-phenyl-2H-tetrazole-2-acetamide;
- (±)-5-Decyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;
- 25 5-Dodecyl-N-(2,4,6-trimethoxy-phenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;
- (±)-5-Dodecyl-α-phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;
- (±)-5-Dodecyl-α-pentyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;
- 30 (±)-N-(2,4-Difluorophenyl)-5-dodecyl-α-phenyl-2H-tetrazole-2-acetamide;

5-Dodecyl- α,α -dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide;

($\pm$)-5-(Dodecylthio)- α -phenyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide; or

5 ($\pm$)-5-(Dodecylsulfinyl)- α -phenyl-N-(2,4,6)-trimethoxyphenyl)-2H-tetrazole-2-acetamide.

42. A method according to Claim 1 wherein the compound administered is selected from

4-Hexadecylamino-benzoic acid monosodium salt;

10 3,5-Dimethyl-1-[5-(1,4,5-triphenyl-2H-imidazol-2-ylsulfanyl)-pentyl]-1H-pyrazole monosodium salt;

8-(1,4,5-Triphenyl-2H-imidazol-2-yloxy)-octanoic acid;

9-Bromo-6,11-dihydro-dibenzo[b,c]oxepine-11-carboxylic acid (2,6-diisopropyl-phenyl)-amide;

15 5-((3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenylamino)-{[4-(2,2-dimethyl-propyl)-benzyl]-hexyl-amino}-methylene)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxane-4,6-diol;

3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-[4-(2,2-dimethyl-propyl)-benzyl]-1-heptyl-urea;

20 1-Heptyl-1-[4-(3-methyl-butyl)-benzyl]-3-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-urea;

3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-[5-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-pentyl]-1-heptyl-urea;

25 1-Butyl-3-{2-[3-(5-ethyl-4-phenyl-imidazol-1-yl)-propoxy]-6-methyl-phenyl}-urea;

1-(2-{2-[4-(2,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-ethyl}-4,6-difluoro-phenyl)-3-heptyl-urea;

Octadeca-9,12-dienoic acid (1-phenyl-ethyl)-amide;

30 3-(1H-Indol-3-yl)-2-octadec-9-enoylamino-propionic acid ethyl ester;

243
241

3-(Dimethyl-nonyl-silanyl)-N-(1-phenyl-2-p-tolyl-ethyl)-
propionamide;

(R)2-Hexyl-decanoic acid (6-methyl-2,4-bis-methylsulfanyl-
pyridin-3-yl)-amide;

5 N-[2-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-fluoro-
benzenesulfonamide;

2-(2-Ethoxy-ethylsulfanyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole;

4-Cyano-N-[2-(4-cyano-phenyl)-3-methyl-5,5-bis-trifluoromethyl-
4,5-dihydro-3H-imidazol-4-yl]-N-methyl-benzamide;

10 1-{3-[3-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-phenethyl-2H-chromen-
6-yloxy]-propyl}-cyclopentanecarboxylic acid ethyl ester;

1-[4-(2-Chloro-phenyl)-2-ethyl-thieno[2,3-b]pyridin-5-yl]-
3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;

15 1-(2-Cyclohexyl-[1,3]dithiolan-2-ylmethyl)-3-(2,6-diisopropyl-
phenyl)-urea;

1-Cycloheptyl-1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-ylmethyl)-
3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-urea;

1-{2-[4-(1,2-Dimethoxy-ethoxy)-phenyl]-ethyl}-3-(2,4-dimethoxy-
phenyl)-1-heptyl-urea;

20 2-(4-{2-[3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethyl}-
phenoxy)-2-methyl-propionic acid;

3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-octyl-1-(2,3,4,5-tetrahydro-
benzo[b]oxepin-5-yl)-urea;

N-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-2-octadecylsulfanyl-acetamide;

25 2-Bromo-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]oxepine-11-carboxylic acid
(2,6-diisopropyl-phenyl)-amide;

(±)N-(1,2-Diphenyl-ethyl)-3-(2-heptyloxy-phenyl)-propionamide;

2,2-Dimethyl-dodecanoic acid (7-methoxy-4-oxo-chroman-8-yl)-
amide;

30 (Z)1-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-octadec-
9-en-1-1;

- (Z)2,2,5,5-Tetramethyl-[1,3]dioxane-4-carboxylic acid
[2-(2-octadec-9-enoylamino-ethylcarbamoyl)-ethyl]-amide;
1-Benzyl-1-(5-methyl-3-phenyl-benzofuran-2-ylmethyl)-
3-(2,4,6-trifluoro-phenyl)-urea;
- 5 5-Chloro-3-o-tolyl-benzofuran-2-carboxylic acid (2,6-diisopropyl-phenyl)-amide;
2-(2,4a-Dimethyl-4a,5-dihydro-naphthalen-1-ylsulfanyl)-N-
{2-[(6,6-dimethyl-hepta-2,4-dienyl)-pentyl-amino]-ethyl}-acetamide;
(Z)Octadec-9-enoic acid [2-(1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-
10 1-phenyl-ethyl]-amide;
N-(4-Dihexylamino-6-mercapto-2-methyl-pyrimidin-5-yl)-
4-(phenyl-propyl-amino)-butyramide;
(Z)1-(6,7-Dimethoxy-3-phenyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-
octadec-9-en-1-1;
15 (trans)1,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-3-(3-phenyl-propyl)-azetidin-
2-1;
1-Butyl-3-{2-dimethylamino-6-[3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-
propoxy]-phenyl}-urea;
1-{2-Dimethylamino-6-[3-(4-phenyl-imidazol-1-yl)-propoxy]-
20 phenyl}-3-pentyl-urea;
1-{2-Dimethylamino-6-[3-(5-methyl-4-phenyl-imidazol-1-yl)-
propoxy]-phenyl}-3-pentyl-urea;
1-(2-{2-[4-(2,2-Dimethyl-propyl)-phenyl]-ethyl}-4,6-difluoro-
phenyl)-3-heptyl-urea;
25 (4S-trans)6-(4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanylmethyl)-
4-hydroxy-4-methyl-tetrahydro-pyran-2-1;
2-(3-[1,3]Dioxan-2-yl-propylsulfanyl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole;
Hydroxy-phenyl-acetic acid 3,3,5-trimethyl-cyclohexyl ester;
Acetic acid 1-(11-hydroxy-4-methoxy-9-methyl-5-oxo-5H,7H-
30 6,12-dioxo-dibenzo[a,d]-cycloocten-3-yl)-3-methyl-butyl ester;
10-Hydroxy-2,4a,6a,6b,9,10,12a-heptamethyl-4-octadecanoyloxy-
1,2,3,4,4a,5,6, 6a,6b,7,8,8a,9,10, 11,12,12a,12b,13,14b-eicosahydro-
picene-2-carboxylic acid;

- 3-[(2,2,5,5-Tetramethyl-[1,3]dioxane-4-carbonyl)-amino]-
propionic acid 2-[3-(2,2-dimethyl-propyl)-3-nonyl-ureido]-cyclohexyl
ester;
- 5 1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(2-p-tolyl-heptyl)-urea;
1-[4-(2-Chloro-phenyl)-6,8-dimethyl-quinolin-3-yl]-3-(2,4-
difluoro-phenyl)-urea;
1-[4-(2-Chloro-phenyl)-1,6,7-trimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-
quinolin-3-yl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;
10 1-[4-(2-Chloro-phenyl)-6,7-dimethyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]-
3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea;
(S)-1-[6-Bromo-5-(2-chloro-phenyl)-1,3-dimethyl-2-oxo-
2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-7-yl]-3-(2-hydroxy-
1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-urea;
3-(4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-yl)sulfanylmethyl)-1-methyl-
15 piperidine;
2-(5,5-Dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-4,5-diphenyl-1H-imidazole;
2,2-Dimethyl-5-[3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-propyl-
chroman-6-yloxy]-pentanoic acid ethyl ester;
N-(4-Hexadecylamino-benzoyl)-4-methyl-benzenesulfonamide;
20 2-(4-Chloro-phenyl)-6-cyclohexyl-4-(2-oxo-2-phenyl-ethyl)-
6,7-dihydro-4H-1,4,6,8a-tetraaza-s-indacene-5,8-diol;
[2-(3-tert-Butyl-4-hydroxy-naphthalen-1-yl)-1-(diethoxy-
phosphoryl)-vinyl]-phosphonic acid diethyl ester;
5-[1-(acetyloxy)-3-methylbutyl]-2'-(hydroxymethyl)-4-methoxy-
25 4'-methylspiro[benzofuran-2(3H),1'-cyclohexa-2',4'-diene]-3,6'-diol;
5-[1-(acetyloxy)-3-methylbutyl]-4-methoxy-4'-methyl-
3,6-dioxospiro[benzofuran-2(3H),1'-cyclohexa-2',4'-diene]-2'-
carboxaldehyde;
(3 α ,4 α ,22 α ,24 α)-3-hydroxy-22-[(1-oxooctadecyl)oxy]-24-norolean-
30 12-en-29-oic acid;

29/244

-92-

1-[5-(4,5-Diphenyl-1*H*-imidazole-2-sulfinyl)-pentyl]-3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole;

N-butyl-3-[[4-(decyloxyphenyl)carbonyl]-amino]-4-(methylthio)-benzamide;

5 *N,N'*-1,11-Undecanediyldis[2,3-dihydro-2-methyl]-1*H*-indole-1-carboxamide;

N,N'-[1,3-Phenylenebis(methylene)]bis[*N*-cycloheptyl-*N'*-(4-(dimethylamino)phenyl)]-urea; and

10 1-[5-[(*S*)-(4,5-Diphenyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfinyl]pentyl]-4,5-dihydro-3,5-dimethyl-1*H*-pyrazole.

247
245

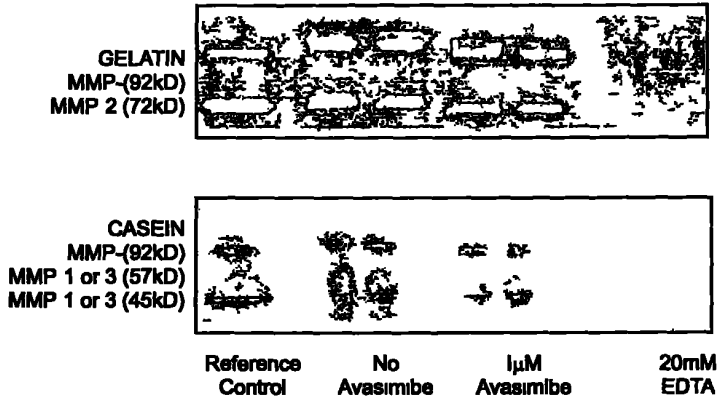
-93

ABSTRACT

This invention is the administration of an ACAT inhibitor to prevent monocyte-macrophage accumulation and MMP expression in atherosclerotic lesions. Further, this invention relates to methods of inhibiting destabilization
5 and/or rupture of atherosclerotic plaques and treatment of unstable angina.

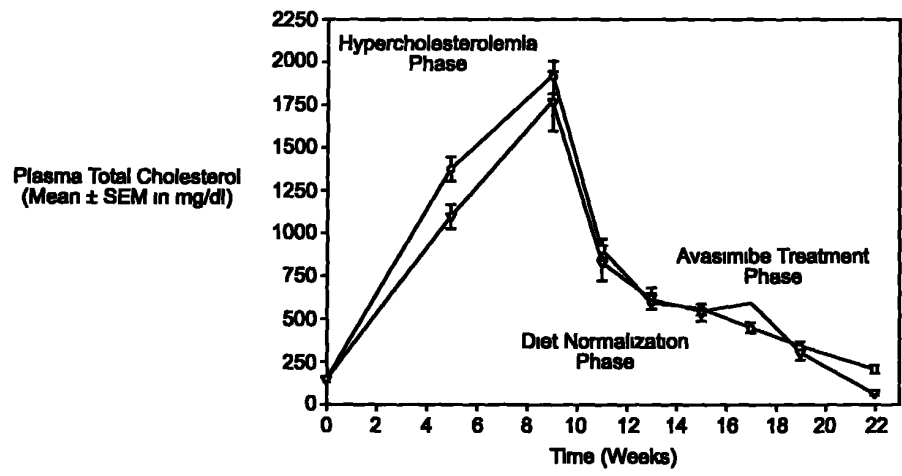
27-03
2546

FIG 1



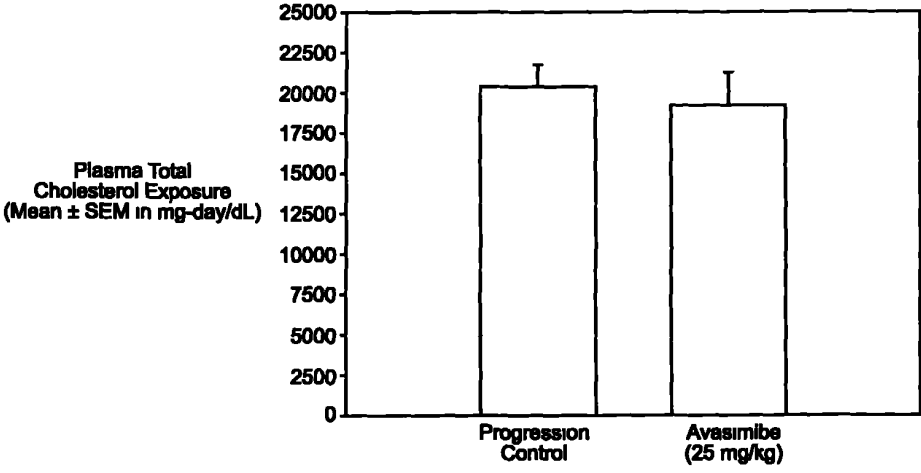
472
247

FIG 2



299
248

FIG 3



250
249

FIG 4

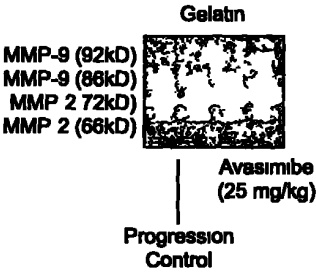
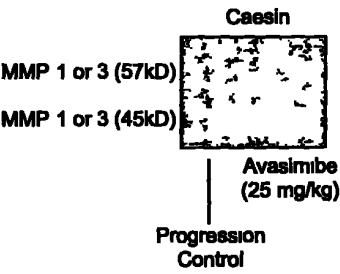
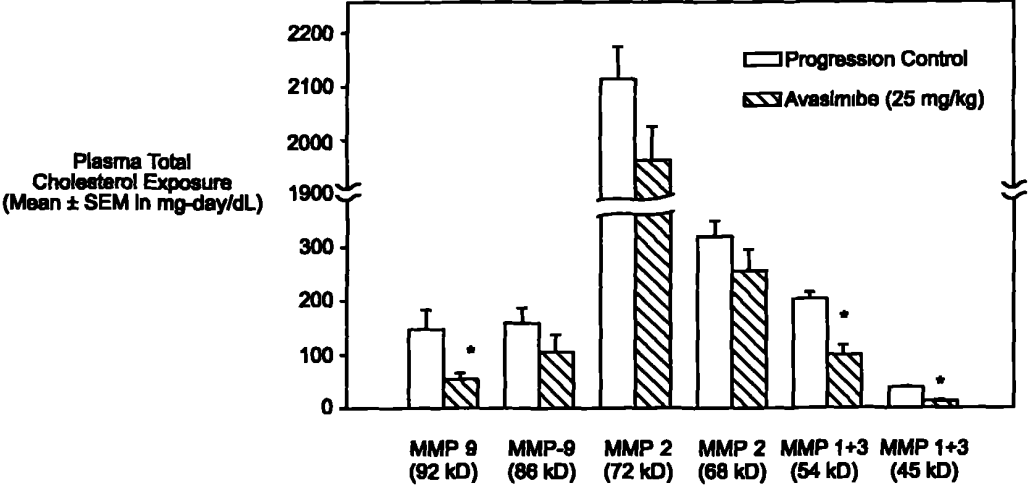


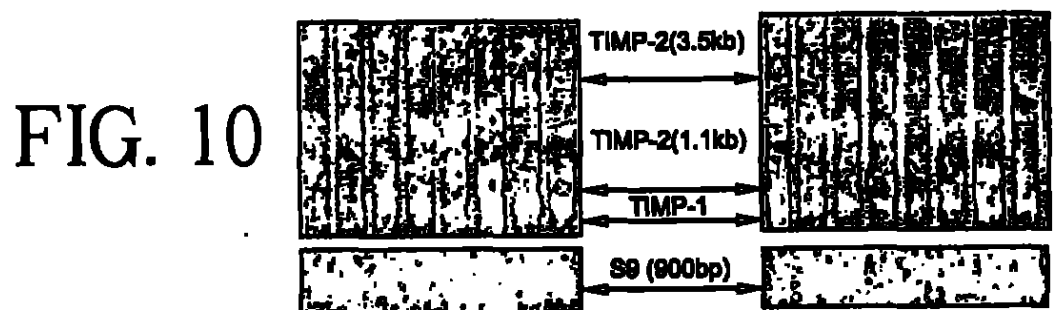
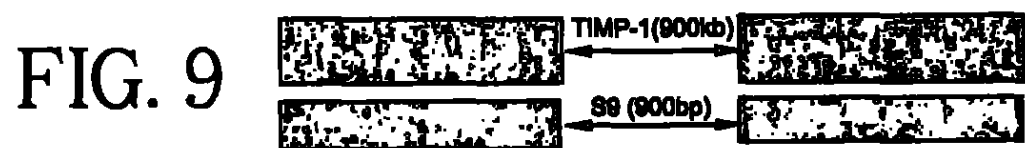
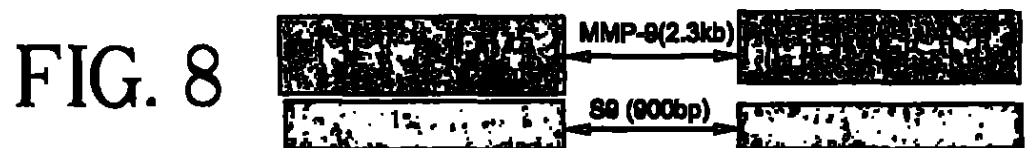
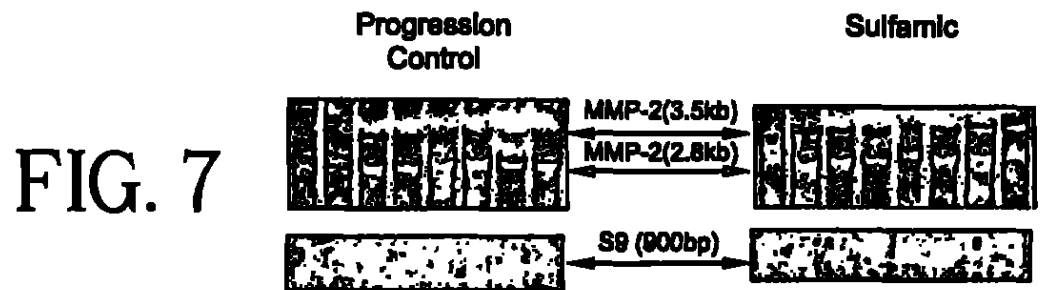
FIG 5



257
150
250

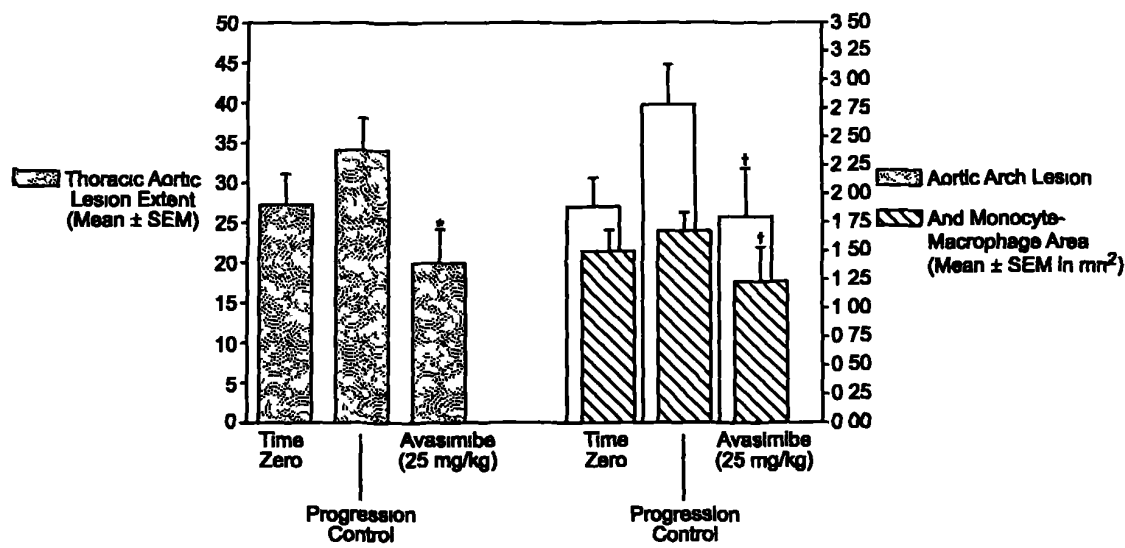
FIG 6





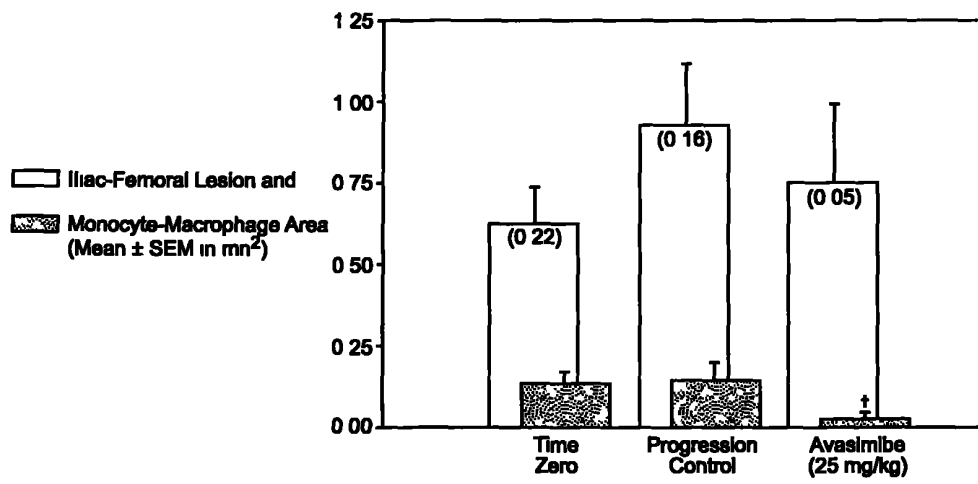
252
252
252

FIG 11



254
253

FIG 12



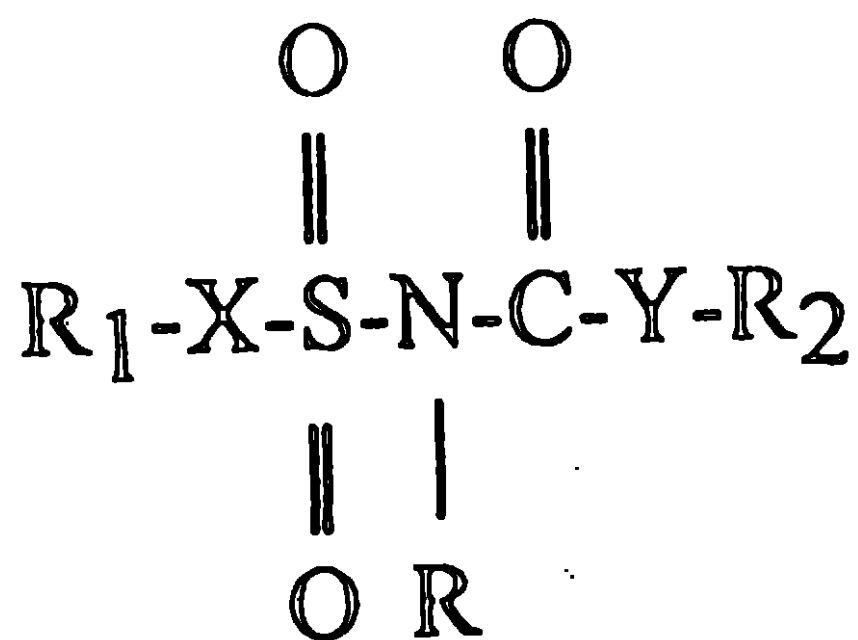
Nota:

los folios
256 tarjeta archivo propietarios
257 " " temático,
fueron retirados para archivar.

Dic 6, 2000

Se retiraron los folios 255 y 258
del extracto para publicación.

13-09-02



260
255

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 68,780
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 00083934 00000000 Folios: 260
Fecha (AMD): 2000-11-03 17:07:37
Franke : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JUAN P. SEPULVEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	030-00110-6	3063473	608,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES 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. _____





261
256

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 250

Radicacion : 00003934 00000000

Fecha (AÑO): 2000-11-03 17:07:37

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION

• ☒ Nombre e identificación del Solicitante

X 1

• ☒ Nombre e identificación del Inventor

X 1

• ☒ Título o nombre de la Invención

X 1

• ☒ Descripción

X 8

• ☒ Revindicaciones

X 96

• ☒ Resumen

X 153

• ☒ Comprobante de Pago

X 260

• Poder, cuando proceda

[]

• 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 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

267
257

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-83934

Fecha: 6 de febrero del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997,
del folio 94.235 al folio 94.238 del
libro de Protocolo N° 323, obra el
documento N° 17.877 conferido por
WARNER-LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New
Jersey, E.U.A.

al doctor RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
y/o CARLOS JULIO BUITRAGO y/o MARINA RODRIGUEZ

OBSERVACIONES: En el libro se encuentra protocolizada la la
sustitución, pero no el poder concedido al abogado DANIEL GOYTIA
por la sociedad arriba mencionada. Tampoco consta dentro del mismo
la existencia y representación legal de la sociedad. (8 de Agosto
del 2000).

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

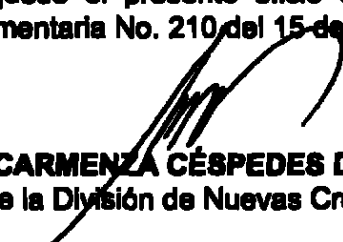
REFERENCIA:	Radicación No.	00083934
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0320
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, debe allegarse el poder concedido al abogado que realiza la sustitución, debido a que dentro del protocolo 17877 únicamente reposa la sustitución que del poder hace el doctor Daniel Goytia. Adicionalmente, debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante. Se recuerda al interesado que los documentos allegados del exterior deben cumplir con los requisitos establecidos en el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 FEB. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación de esa solicitud expedida por la misma autoridad y, en los casos en que haya lugar, la traducción alfabética del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

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