

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-032561- -00009-0000

Fecha: 2009-09-01 16:54:31 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTARLQUL Folios: 61

As. 93.551

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. 04 032561 – solicitud de patente de invención a favor
de ASTRAZENECA AB

Respuesta a oficio No. 4474 del 17 de abril de 2009

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad ASTRAZENECA AB según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1116 notificado por fijación en lista de fecha 17 de abril de 2009, cuyo término de respuesta fue prorrogado según memorial radicado el 14 de julio de 2009.

En primer lugar estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio de 1 - 30 reivindicaciones, el cual subsana todas las objeciones de claridad, concisión y patentabilidad realizadas por el Señor Examinador.

Por otro lado, como demostración de nivel inventivo y en respuesta a la objeción elevada por el Señor Examinador estamos presentando 3 estudios que no solo demuestran la solución eficiente al problema técnico por parte de la invención que reclamamos, sino que evidencian suficientemente el aporte logrado por lo inventores de la presente solicitud y prueban la superioridad de la solución diseñada por medio de los compuestos objeto de la presente solicitud.

Asimismo, con los resultados de los estudios anexos se prueba fuertemente la actividad mejorada de los compuestos de la invención sobre los previamente diseñados.

Finalmente, también es necesario resaltar que todos los datos aportados encuentran entero sustento en la descripción y cohesionan todos los compuestos reclamados y sus posibilidades moleculares.

Ante tal escenario, es claro que el solicitante tiene derecho sobre la materia que ha reclamado en el actual pliego reivindicatorio.

En consideración a lo anterior, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones realizadas, ya que como queda demostrado con los estudios anexos y el nuevo capítulo reivindicatorio la presente solicitud cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486, haciéndose merecedora del privilegio solicitado.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, D.C., Agosto de 2009

MXBG

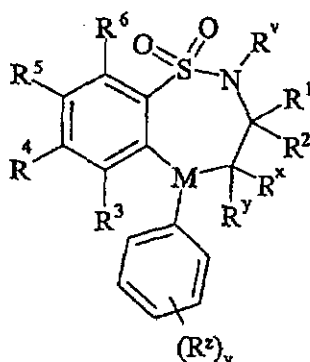
Anexos

264 ~~77~~
264

Reivindicaciones

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R^v se selecciona de hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

uno de R^1 y R^2 se seleccionan de hidrógeno, C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo y el otro se selecciona de C_{1-6} alquilo o C_{2-6} alquenilo;

R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, mercapto, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2;

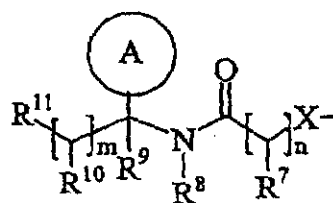
M se selecciona de $-N-$ o $-CH-$;

R^2 se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoilo, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonilo, $N-(C_{1-6}$ alquil)sulfamoilo y $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂sulfamoilo;

v es 0-5;

uno de R^4 y R^5 es un grupo de fórmula (IA):

265
265



(IA)

R³ y R⁶ y los demás de R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, nitro, ciano, hidroxí, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₂₋₄alquinilo, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alcanoilo, C₁₋₄alcanoiloxi, N-(C₁₋₄alquil)amino, N,N-(C₁₋₄alquil)₂amino, C₁₋₄alcanoilamino, N-(C₁₋₄alquil)carbamoilo, N,N-(C₁₋₄alquil)₂carbamoilo, C₁₋₄alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2, C₁₋₄alcoxycarbonilo, N-(C₁₋₄alquil)sulfamoilo y N,N-(C₁₋₄alquil)₂sulfamoilo; en donde R³ y R⁶ y los demás de R⁴ y R⁵ pueden sustituirse opcionalmente en carbono por uno o más R¹⁶;

X es -O-, -N(R^a)-, -S(O)_b- o -CH(R^a)-; en donde R^a es hidrógeno o C₁₋₆alquilo y b es 0-2;

Anillo A es arilo o heteroarilo; en donde Anillo A se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

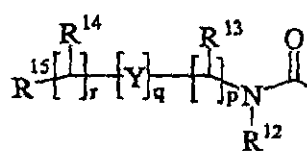
R⁷ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo, o heterociclilo; en donde R⁷ se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁸;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

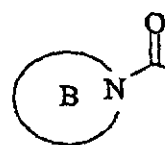
R⁹ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, carbociclilo o heterociclilo; en donde R¹⁰ se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁹;

R¹¹ es carboxi, sulfo, sulfino, fosfona, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^d) o -P-(O)(OR^c)(R^d) en donde R^c y R^d se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo; o R¹¹ es un grupo de fórmula (IB) o (IC):



(IB)



(IC)

266
266
F

R^{19} y R^{20} , R^{24} y R^{26} se seleccionan independientemente de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alcanoilo, C_{1-4} alcanoiloxi, N -(C_{1-4} alquil)amino, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ amino, C_{1-4} alcanoilamino, N -(C_{1-4} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-4} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0 a 2, C_{1-4} alcoxycarbonilo, N -(C_{1-4} alquil)sulfamoilo, N,N -(C_{1-4} alquil) $_2$ sulfamoilo, carbociclilo, heterociclilo, benciloxycarbonilamino, (C_{1-4} alquil) $_3$ silil, sulfo, sulfino, amidino, fosfono, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $-P(O)(OH)(OR^a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ o $-P(O)(OR^a)(R^b)$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo; en donde R^{19} y R^{20} , R^{24} y R^{26} pueden ser sustituidos opcional e independientemente en carbono por uno o más R^{22} ;

R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente de halo, hidroxilo, ciano, carbamoilo, ureido, amino, nitro, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, metilo, etilo, metoxi, etoxi, vinilo, alilo, etinilo, metoxycarbonilo, formilo, acetilo, formamido, acetilamino, acetoxi, metilamino, dimetilamino, N -metilcarbamoilo, N,N -dimetilcarbamoilo, metiltio, metilsulfino, mesilo, N -metilsulfamoilo y N,N -dimetilsulfamoilo;

R^{23} es carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $-P(O)(OR^g)(OR^h)$, $-P(O)(OH)(OR^g)$, $-P(O)(OH)(R^g)$ o $-P(O)(OR^g)(R^h)$, en donde R^g y R^h se seleccionan independientemente de C_{1-6} alquilo;

R^{25} se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcanoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{1-6} alcoxycarbonilo, carbamoilo, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, bencilo, benciloxycarbonilo, benzoilo y fenilsulfonilo;

en donde el término "heteroarilo" representa un anillo mono o bicíclico totalmente insaturado que contiene de 3-12 átomos de los cuales al menos uno se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno, el cual puede, a menos de especificarse de otra forma, estar enlazado a carbono o nitrógeno;

en donde el término "heterociclilo" representa un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos de los cuales por lo menos un átomo se escoge de nitrógeno, azufre u oxígeno que, a menos que se especifique lo contrario, puede enlazarse con carbono o nitrógeno, en donde un grupo $-CH_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-C(O)-$ o un átomo de anillo de azufre puede oxidarse opcionalmente para formar S-óxido(s); y

267
169

en donde el término "carbociclilo" representa un anillo carbono mono o bicíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3-12 átomos, donde un grupo $-CH_2-$ puede reemplazarse opcionalmente por un $-C(O)-$;

o una sal de farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^v es hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^1 y R^2 son ambos butilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^x y R^y son ambos hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde M es $-N-$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde v es 0 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^3 y R^6 son hidrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde R^4 es bromo, metilo o metiltio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^5 es un grupo de fórmula (IA) como se describe en la reivindicación 1 en donde:

X es $-O-$;

7/268
268

Anillo A es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de R¹⁷;

n es 1;

R⁷ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

R⁹ es hidrógeno;

m es 0;

R¹¹ es carboxi, un grupo de fórmula (IB) (como se describe anteriormente) o un grupo de fórmula (IC) (como se describe anteriormente) en donde:

R¹² es hidrógeno o C₁₋₄alquilo;

p es 1 ó 2;

R¹³ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo sustituido opcionalmente por R²⁰ en donde R²⁰ es hidroxilo, carbamoilo, amino, benciloxycarbonilamino o C₁₋₄alquilS(O)_a en donde a es 0 o (C₁₋₄alquil)₃sililo;

R¹⁴ es hidrógeno o hidroxilo o C₁₋₆alquilo; en donde R¹⁴ puede sustituirse forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de R²⁰;

Y es -N(Rⁿ)C(O)-en donde Rⁿ es hidrógeno;

q es 0 ó 1;

r es 0 ó 1;

R¹⁵ es carboxi o sulfo;

R¹⁷ es hidroxilo; y

R²⁰ se selecciona de hidroxilo,

Anillo B es pirrolidin-1-ilo o azetidinilo sustituido en carbono por un grupo seleccionado de R²³, y sustituido además en forma opcional en carbono por uno o más R²⁴; en donde R²³ es carboxi y R²⁴ es hidroxilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 en donde:

R^v es hidrógeno;

R¹ y R² son ambos butilo;

R^x y R^y son ambos hidrógeno;

M es -N-;

v es 0;

R³ y R⁶ son hidrógeno;

269
268

R⁴ es bromo, metilo o metiltio; y

R⁵ es N-{(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-hidroxi-etil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-etil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-carbamoil-etil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-hidroxi-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(S)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(1-(S)-1-carboxi-2-(S)-2-metilbutil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-carboxi-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-4-aminobutil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-4-(benciloxicarbonilamino)butil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-((S)-2-carboxipirrolidin-1-ilcarbonil)bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(carboximetil)-N-metilcarbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(1-(R)-2-(R)-1-carboxi-1-hidroxi-prop-2-il)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-(sulfometil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-carboxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[N-((S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxi-etil)carbamoil]propil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[2-(S)-2-(carboxi)-4-(R)-4-(hidroxi)pirrolidin-1-ilcarbonil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-[2-(S)-2-(carboxi)azetidin-1-ilcarbonil]bencil}carbamoilmetoxi, N-{(R)-α-

9 220
270

[N-((S)-1-[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]etil)carbamoil]bencil}
carbamoilmetoxi, N-((R)-α-[N-((R)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)carbamoil]
bencil}carbamoilmetoxi, N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-3,3-dimetilbutil)
carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi, N-((R)-α-[N-((R)-1-carboxi-3,3-
dimetilbutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi, N-((R)-α-[N-((S)-1-
carboxi-2-(trimetilsilil)etil]carbamoil]-4-hidroxibencil) carbamoilmetoxi o N-
((R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-(trimetilsilil)etil] carbamoil}-4-
hidroxibencil)carbamoilmetoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1,
seleccionado de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((R)-1-carboxi-2-metiltio-
etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-
hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-
metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxibutil) carbamoil]-
4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-(carboxipropil)
carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-(carboxietil)
carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-
hidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-
hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-carboxietil) carbamoil]-4-
hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

10
271
291

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

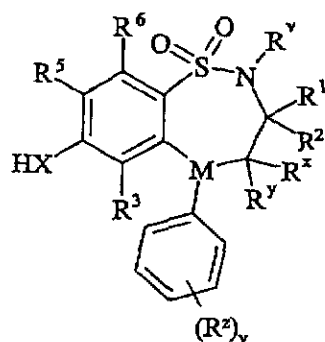
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

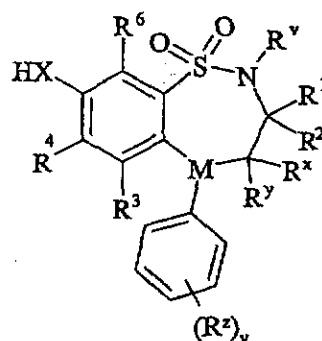
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), como se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, proceso que comprende:

Proceso 1): para compuestos de fórmula (I) en donde X es -O-, -NR^a ó -S-; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) ó (IIb):

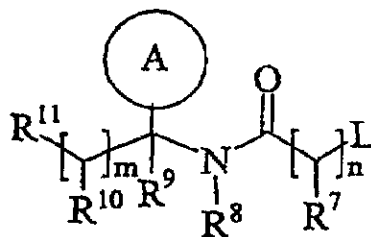


(IIa)



(IIb)

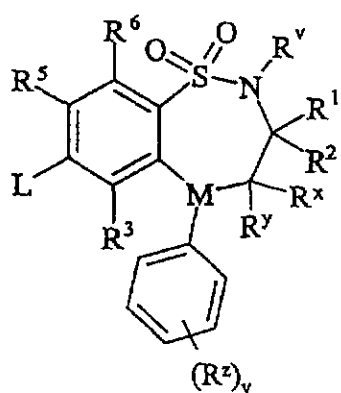
con un compuesto de fórmula (III):



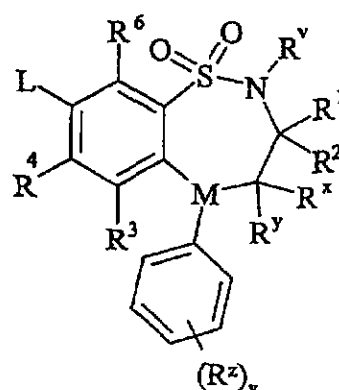
(III)

en donde L es un grupo desplazable;

273
273



(VIIa)



(VIIb)

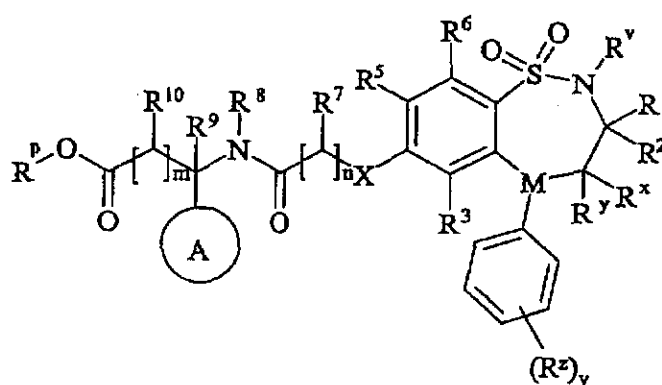
en donde L es un grupo desplazable; con un tiol de fórmula (VIII):



(VIII)

en donde R^m es C_{1-6} alquilitio sustituido de manera opcional en carbono por uno o más R^{16} ;

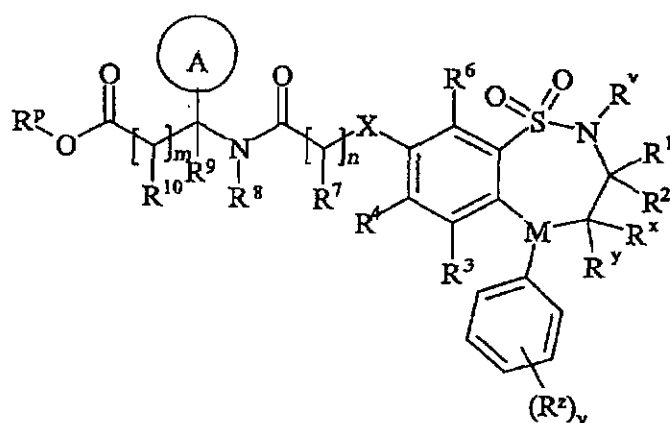
Proceso 5): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es carboxi; desproteger un compuesto de fórmula (IXa):



(IXa)

ó (IXb):

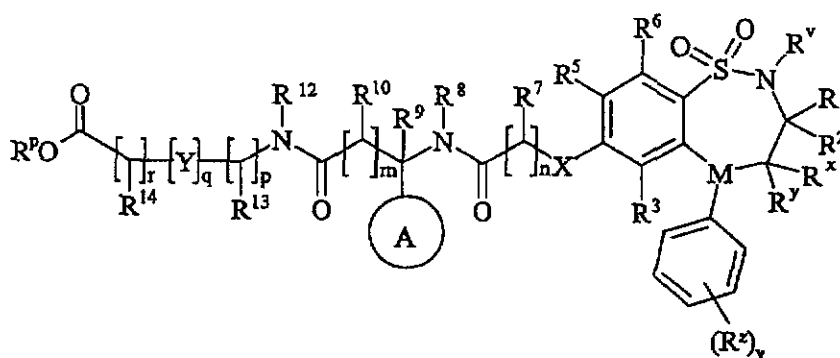
274
274



(IXb)

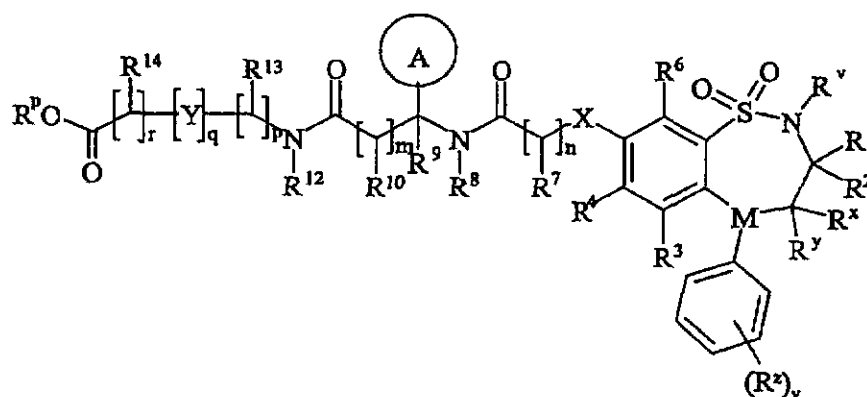
en donde R^p junto con el grupo $-OC(O)-$ al cual se une forma un éster;

Proceso 6): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y R^{15} es carboxi, desproteger un compuesto de fórmula (Xa):



(Xa)

ó (Xb)

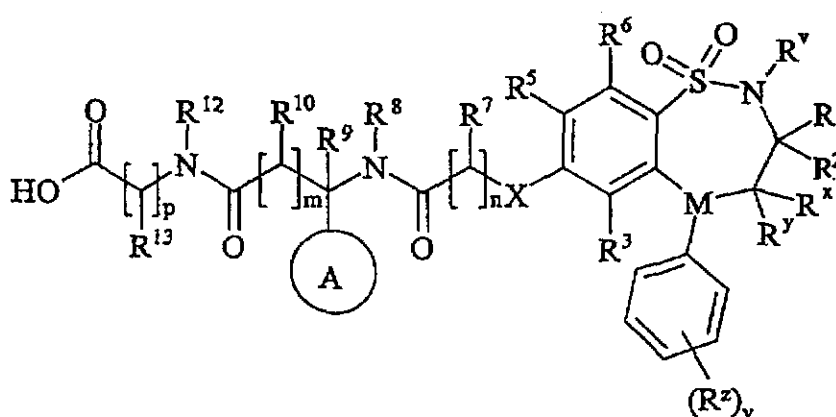


(Xb)

275
275

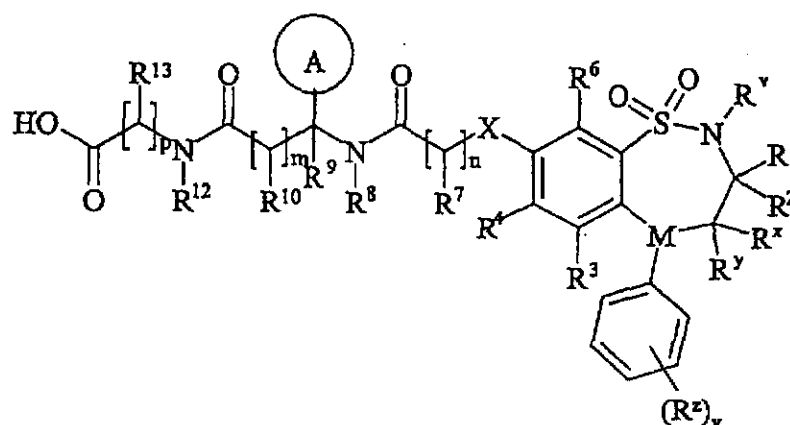
en donde R^p junto con el grupo $-OC(O)-$ al cual se une forma un éster;

Proceso 7): para compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} es un grupo de fórmula (IB) y $N(R^n)C(O)-$; hacer reaccionar un ácido de fórmula (Xla):



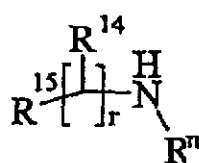
(Xla)

ó (Xlb)



(Xlb)

o un derivado activado del mismo; con una amina de fórmula (XII):



(XII)

y, a partir de entonces, si se considera necesario o deseable:

~~276~~
276

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
- ii) retirar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un secuestrante de ácido biliar, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un secuestrante de ácido biliar en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 16, en donde el Inhibidor de HMG Co-A reductasa es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I).

16
227
277

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 16, en donde el inhibidor de HMG Co-A reductasa es rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un agonista alfa y/o gamma PPAR o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

20. Una composición de acuerdo con reivindicación 19, en donde el agonista alfa y/o gamma PPAR es ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil) carbamoil]-4-hidroxibenzil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -carboxi-4-hydroxybenzil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

o una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos.

22. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 11, y un inhibidor HMG Co-A, o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo.

23. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmaceuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 11 y un secuestrante de ácido biliar.

24. Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmaceuticamente del mismo, tal como se reivindicaa en las reivindicaciones

27
278
278

Enclosure 1

Summary of constipation tests in Beagle dogs (Enclosure 2) and tests of inhibitory effect of on intestinal absorption of bile acid in mice (Enclosure 3).

1. INTRODUCTION

Most bile acids, secreted into the duodenum, are reabsorbed effectively in the distal ileum by the ileal bile acid transporter (IBAT). However, in some conditions such as short bowel syndrome when the distal ileum has been extirpated, excessive amounts of bile acids enter the colon. Diarrhoea is then evoked through the stimulatory effects of bile acids on colonic secretion and motility. Conversely, bile acid resins such as cholestyramine induce constipation, probably by a reduction in the amount of bile acids transported into the colon. Inhibition of reuptake of bile acids in the ileum consequently offers a rational approach to the treatment of constipation. The constipated dog study (Enclosure 2) was undertaken to assess the effects of IBAT inhibitors on meat-induced constipation in Beagle dogs. As a reference, the prokinetic 5-HT₄ receptor agonist tegaserod was used since this compound has demonstrable effects on constipation in humans.

⁷⁵SeHCAT (Tauro-23-[⁷⁵-Se]selena-25-homocholic acid) is an analogue of taurocholic acid, and has been shown to be mainly absorbed by the active mechanism in the ileum after oral administration. The absorbed ⁷⁵SeHCAT becomes mixed with the endogenous bile acid pool (Merrick *et al* 1982). In clinic, ⁷⁵SeHCAT has been used in diagnosing the bile acid malabsorption in patients suffering with chronic diarrhoea, Crohn's disease, etc (Delhez *et al* 1982, Rudberg and Nylander 1996). In studies, ⁷⁵SeHCAT was used as a tracer, through measuring the fecal excretion and body retention of ⁷⁵SeHCAT in ApoE knockout mice, to estimate the inhibitory effect and the inhibitory potency of compounds on intestinal absorption of bile acid (Enclosure 3).

1.1 Results

The effects of AZD8294 (CD2) on reversing meat-induced constipation in a dog model have been studied. The effect is dose-related for both CD1 (0, 1.5 and 5 to 15 µmol/kg) and for CD2 (0, 0.05 and 0.5 µmol/kg).

Some compounds have been tested at one dose and all of them generated a reversal of the constipation in the dog (Table 3).

We have also performed a study in the constipated dog model with compounds at different doses (µmol/kg (Table 3).

Com-pound	Structure	Se-HCAT	hIBAT	Increase of amount of faeces in a meat-induced constipation in a dog model*			
		ED50		0.05	0.5	1.5	5
		µmol/ kg	IC50 nM	µmol/kg	µmol/kg	µmol/kg	µmol/kg
AZD8294	Exempel 29	0.04	0.090	+	++++	-	-

18
279
299

AR-H 073582	Exempel 26	0.057	0.095	-	-	+++	-
AR-H 073559	Exempel 9	0.16	0.30	-	-	-	++++
* - missing data, + 0-10g, ++ 11-20g, +++ 21-30g and ++++ > 30g of faeces.							

Experimental procedures for measurement of ⁷⁵SeHCAT

The inhibitory effect of AR-H064974, AR-H073582 and AR-H073559 on the intestinal bile acids absorption was evaluated by using ⁷⁵SeHCAT (Tauro-23-[⁷⁵-Se]seleno-25-homocholeic acid) as the tracer in ApoE knockout mice.

Groups of the mice were orally administered with vehicle or compound, A half hour later, ⁷⁵SeHCAT (0.1 µCi per 0.1 mL per mouse) was orally given to each mouse. The radioactivity of ⁷⁵SeHCAT remained in the body of the mouse and the feces excreted by the mouse during a 24-hour period after ⁷⁵SeHCAT administration were separately measured. The inhibitory effect of the compounds on intestinal ⁷⁵SeHCAT absorption was estimated.

Experimental procedures for measurement of reversion of Constipated in dogs

A total of 104 experiments were performed on 28 dogs. Seven of the experiments were excluded from the final analysis for different reasons. Constipation was induced by shifting the standard diet to ground beef which previously has been shown to produce constipation. Ground beef was dosed once daily (at 1 PM) until the output of faeces was <30 g/day. Constipation was reproducibly induced at intake of 10-20 g meat/kg b.w./day. Vehicle or test compounds were administered once daily for 3 days, and faeces was collected and weighed on a daily basis. It is concluded that IBAT inhibitors ameliorate meat-induced constipation in dogs. The observation that tegaserod which has proven efficacy in constipation in humans also reverses constipation in this model suggests that IBAT inhibitors have a potential clinical utility in the treatment of constipation.

3. Experimental procedures for measurement of hIBAT

The cell-based bile acid and amino acid transport assays using the Cytostar SPA plates (Amersham) have been described in greater detail in the internal report AZ 1836-01 (1836-01, 2000) and will only be summarised here. HEK293 cells with stable expression of the human ileal and liver sodium/bile acid co-transporters and the mouse ileal sodium/bile acid co-transporter were established by neomycin selection. The canine (dog) ileal sodium/bile acid co-transporter was transiently expressed in HEK293 cells using a lipophilic transfection reagent while uptake of α-aminoisobutyric acid was facilitated by the endogenous neutral amino acid transporter, "system A", present in the HEK293 cells. Cells were grown to confluent monolayers in the Cytostar SPA 96 w plates and the accumulation of radioisotope labelled substrates (¹⁴C-glycocholic acid and ¹⁴C-α-aminoisobutyric acid) was monitored in a Micro-b scintillation counter (EG&G Wallac) after 120 minutes of incubation with the vehicle



Nonclinical Report

Project Code:	83500
Study No:	25622, 25826
Report No:	3356-01
Date:	November 29, 2007

AR-H069348 (AZD7806), AR-H064974 (AZD8294), AR-H073559, AR-H073582, AR-H073584, AR-H077231 and tegaserod: Effects on faeces output in a dog model of meat-induced constipation

Author: Per-Göran Gillberg, Ph.D.
AstraZeneca R&D, Mölndal
Integrative Pharmacology
SE-431 83 MÖLNDAL
SWEDEN

70
~~284~~
281

	TABLE OF CONTENTS	PAGE
	PRIMARY TEST FACILITY.....	3
	ADDITION TEST SITE ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.	
	ADDITIONAL RESPONSIBLE PERSON(S)	3
	ARCHIVING	3
	ETHICAL REQUIREMENTS.....	4
	EXPERIMENTAL DATES	4
1.	SUMMARY	5
2.	INTRODUCTION	6
3.	MATERIALS AND METHODS.....	6
3.1	Compound(s) and formulation(s).....	6
3.1.1	Test compound.....	6
3.1.2	Control/reference compound.....	9
3.1.3	Other assay specific compounds.....	NA
3.1.4	Test formulation(s).....	9
3.1.5	Other formulations	10
3.1.6	Additional chemicals and materials	NA
3.2	Test system.....	11
3.3	Study design.....	12
3.4	Experimental procedures	13
3.5	Data analysis	13
4.	RESULTS	13
5.	CONCLUSION(S).....	13
6.	REFERENCES	14

71
282
282

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

PRIMARY TEST FACILITY

Principal Investigator Per-Göran Gillberg, Ph.D.

AstraZeneca R&D Mölndal
Integrative Pharmacology
SE-431 83 MÖLNDAL
SWEDEN

ADDITIONAL RESPONSIBLE PERSONS

The following personnel were also significantly involved in the conduct and evaluation of this part of the study:

Gunilla Wadstedt
AstraZeneca R&D Mölndal
Laboratory Animal Resources
SE-431 83 MÖLNDAL
SWEDEN
Responsible for animal experiments

Anna-Karin Granath
AstraZeneca R&D Mölndal
Pharmaceutical & Analytical R&D Sweden
SE-431 83 MÖLNDAL
SWEDEN
Responsible for preparation of formulations

ARCHIVING

All original data and final reports are stored at Albireo AB, Sweden, according to local routines. All documentation on paper is stored together with a copy of the final report in the archives of Albireo. Documentation on individual experiments (dates, animal identification, dosing et c.) is stored in Fabian.

1. SUMMARY

Bile acids are endogenous stimulants of colonic motility and secretion. The present experiments were undertaken to assess the effects of inhibitors of the ileal bile acid transporter (IBAT) on faeces output in constipated Beagle dogs. The hypothesis tested was that inhibition of uptake of bile acids in the terminal ileum would relieve meat-induced constipation secondary to elevated levels of bile acids in the colon.

A total of 104 experiments were performed on 28 dogs. Seven of the experiments were excluded from the final analysis for different reasons. Constipation was induced by shifting the standard diet to ground beef which previously has been shown to produce constipation. Ground beef was dosed once daily (at 1 PM) until the output of faeces was <30 g/day. Constipation was reproducibly induced at intake of 10-20 g meat/kg b.w./day. Vehicle or test compounds were administered once daily for 3 days, and faeces was collected and weighed on a daily basis.

The following compounds were evaluated: AR-H069348 (AZD7806), AR-H064974 (AZD8294), AR-H073559, AR-H073582, AR-H073584 and AR-H077231. All compounds except for AR-H077231 are potent inhibitors of IBAT while AR-H077231 is a less potent enantiomer of AZD8294. In addition, tegaserod (Zelmac®) was used as a reference.

AZD7806 increased faeces output from 9.4 ± 12.4 g/day (mean $\pm$ SD, n=36) after vehicle to 25.8 g/day (1.5 μ mol/kg, mean value, n=2), 34.4 g/day (5 μ mol/kg, n=2), 31.3 ± 11.1 g/day (15 μ mol/kg, n=6) and 1.6 g/day (50 μ mol/kg, n=2). The corresponding figures for AZD8294 were 14.7 ± 19.2 g/day (0.05 μ mol/kg, mean $\pm$ SD; n=3), 40.8 g/day (0.5 μ mol/kg, n=2) and 16.6 g/day (4 μ mol/kg, n=1), for AR-H077231 33.0 ± 12.7 g/day (0.5 μ mol/kg, n=3), for AR-H073559 35.4 ± 9.4 g/day (5 μ mol/kg, n=4), for AR-H073582 41.0 ± 21.7 g/day (0.15 μ mol/kg, n=3), 22.0 ± 17.7 g/day (0.5 μ mol/kg, n=4) and 25.1 ± 18.1 g/day (1.5 μ mol/kg, n=5), for AR-H073584 9.1 ± 26.8 g/day (0.015 μ mol/kg, n=3), 15.6 ± 15.2 g/day (0.05 μ mol/kg, n=3), 39.8 ± 17.2 g/day (0.15 μ mol/kg, n=4), 29.3 ± 17.4 g/day (0.5 μ mol/kg, n=4), 39.4 g/day (1.5 μ mol/kg, n=2) and for tegaserod 14 g/day (0.1 mg/kg, n=1), 18.1 ± 17.4 g/day (0.1 mg/kgx2, n=3), 23.9 ± 12.2 g/day (0.3 mg/kg, n=3) and 68.3 g/day (10 mg/kgx2, n=2).

It is concluded that IBAT inhibitors ameliorate meat-induced constipation in dogs. The observation that tegaserod which has proven efficacy in constipation in humans also reverses constipation in this model suggests that IBAT inhibitors have a potential clinical utility in the treatment of constipation.

27
205
205

2. INTRODUCTION

Most bile acids, secreted into the duodenum, are reabsorbed effectively in the distal ileum by the ileal bile acid transporter (IBAT). However, in some conditions such as short bowel syndrome when the distal ileum has been extirpated, excessive amounts of bile acids enter the colon. Diarrhoea is then evoked through the stimulatory effects of bile acids on colonic secretion and motility. Conversely, bile acid resins such as cholestyramine induce constipation, probably by a reduction in the amount of bile acids transported into the colon. Inhibition of reuptake of bile acids in the ileum consequently offers a rational approach to the treatment of constipation.

The present study was undertaken to assess the effects of IBAT inhibitors on meat-induced constipation in Beagle dogs. As a reference, the prokinetic 5-HT₄ receptor agonist tegaserod was used since this compound has demonstrable effects on constipation in humans.

3. MATERIALS AND METHODS

3.1 Compound(s) and formulation(s)

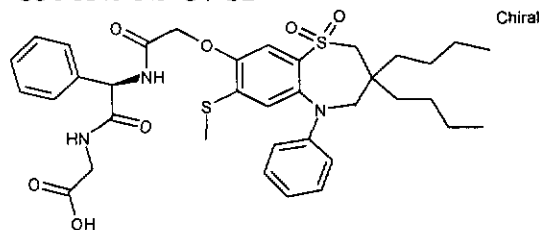
3.1.1 Test compound

Compound code AZD7806

Previous compound codes AZ11897776
AR-H069348

Formula
Structure

C₃₆ H₄₅ N₃ O₇ S₂



Relative molecular weight
Source

695.90 g/mol
AstraZeneca R&D Mölndal, Mölndal, Sweden

78
286
286

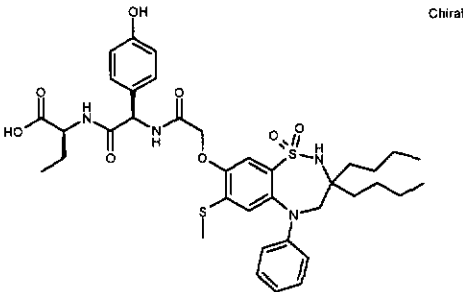
Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Compound code AZD8294

Previous compound codes AZ11638549
AR-H064974

Formula C37 H48 N4 O8 S2

Structure



Relative molecular weight 740.94 g/mol

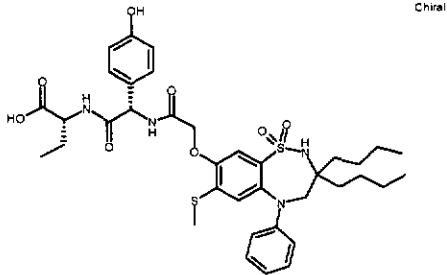
Source AstraZeneca R&D Mölndal, Mölndal, Sweden

Compound code AZ11639809

Previous compound code AR-H077231

Formula C37 H48 N4 O8 S2

Structure



Relative molecular weight 740.94 g/mol

Source AstraZeneca R&D Mölndal, Mölndal, Sweden

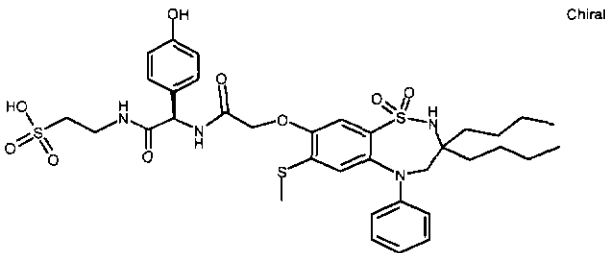
76
287
289

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Compound code AZ11639809

Previous compound code AR-H073559

Formula C35 H46 N4 O9 S3
Structure

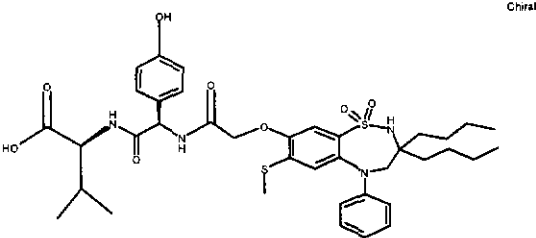


Relative molecular weight 762.97 g/mol
Source AstraZeneca R&D Mölndal, Mölndal, Sweden

Compound code AZ11639816

Previous compound code AR-H073584

Formula C38 H50 N4 O8 S2
Structure



Relative molecular weight 754.97 g/mol
Source AstraZeneca R&D Mölndal, Mölndal, Sweden

72
288
188

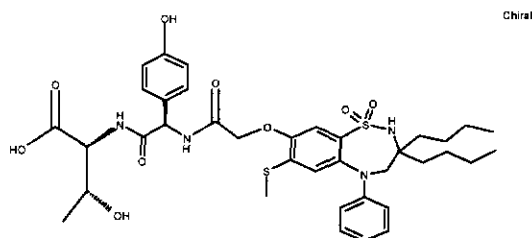
Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Compound code AZ11639037

Previous compound code AR-H073582

Formula C37 H48 N4 O9 S2

Structure



Relative molecular weight

756.94 g/mol

Source

AstraZeneca R&D Mölndal, Mölndal, Sweden

3.1.2 Control/reference compound

Generic name/Chemical name Tegaserod

Compound code AZ10901751

Relative molecular mass 301.39 g/mol

Source Novartis Pharma Schweiz, Bern

3.1.3 Test formulation(s)

The compounds AR-H069348, AR-H064974, AR-H073582, AR-H073584 and AR-H077231 were all synthesised and formulated in their neutral form. To increase the solubility of these compounds, salts were formed in situ in an aqueous environment. The solutions were heated to reduce the dissolution time.

To formulate these compounds for administration to dogs, equimolar amount of sodium hydroxide (NaOH) was added together with water to get the target concentration of the formulations. If necessary, pH was adjusted with NaOH. The concentrations formulated, as well as the final pH and process temperature, are reported in Table 1 .

28
290
190

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

3.2 Test system

Justification for selection of test system

Bile acid kinetics in the dog are similar to those in humans. Moreover, the effect of the IBAT inhibitors on canine IBAT has been determined

Species

Dog

Strain

Beagle

Sex

Both genders

Total No of animals

28

Body weight range

10.7-17.3 kg

Supplier

Rååhöjdens Kennel, Örkelljunga, Sweden

Identification method

Ear tattoos

Acclimatisation

The dogs were allowed at least a week of acclimatisation before any experiments were performed

Housing conditions

The animals were housed in groups at Laboratory Animal Resources at AstraZeneca R&D Mölndal. They had access both to their cages and, during working hours, to an outdoor area. Based on individual needs, they were offered toys and chewing bones. Each cage was furnished with sleeping shelves and sleeping boxes.

Diet

GLP diet *Specific*

Water

Ad libitum

Bedding

Wood chips

20
294
191

3.3 Study design

Dose(s)	AR-H0735559, 5 µmol/kg AR-H073582, 0.15; 0.5 and 1.5 µmol/kg AR-H073584, 0.015; 0.05; 0.15; 0.5 and 1.5 µmol/kg AR-H077231, 0.5 µmol/kg AZD7806, 1.5; 5; 15 and 50 µmol/kg AZD8294, 0.05; 0.5 and 4 µmol/kg Tegaserod, 0.1 mg/kg; 0.1 mg/kgx2; 0.3 mg/kgx2; 10 mg/kgx2
Volume(s) of administration	2 mL/kg
Route(s) and frequency of administration	Administration via gavage, once daily at 08.00 Exception: tegaserod was given as tablets perorally twice daily except at 10 mg/kg which was given once daily
Duration of treatment	3 days
Rationale for choice of route(s) of administration	The route of administration in humans will be peroral
Number/group	1-36
Number of groups	8
Individual animal identification No/reference No	180432, 63858, 73495, 140495, 189230, 89422, 89423, 154216, 107775, 144782, 99382, 197748, 190030, 89798, 210445, 177211, 171523, 184278, 143468, 200104, 171520, 220373, 107775, 143469, 224725, 218851, 171518, 224726

3.4 Experimental procedures

At the initiation of the experiment, each dog was housed separately. The diet was switched to bovine meat for maximally 14 days at 10-20 g/kg, and the amount of faeces produced per day was quantified. When the wet weight of faeces was below 30 g/day, the dog was administered vehicle (water) or test compound once daily (at 8 AM) for 3 days. Faeces was collected several times between 07.00 and 16.00 AM and immediately weighed.

3.5 Data analysis

The average daily faeces weight during the 3-day test period was compared with the weight on the day preceding the test period. Statistical analysis was done using Student's t-test. The analysis was only performed if $n \geq 3$. No correction for multiple comparisons was done.

4. RESULTS

All IBAT inhibitors as well as tegaserod increased faeces output. There was no obvious dose-dependency, probably because of the relatively low number of experiments in some dose groups. The following results were obtained (individual data in Table 2 and Figure 1): AZD7806 increased faeces output from 9.4 ± 12.4 g/day (mean $\pm$ SD, $n=36$) after vehicle to 25.8 g/day (1.5 μ mol/kg, mean value, $n=2$), 34.4 g/day (5 μ mol/kg, $n=2$), 31.3 ± 11.1 g/day (15 μ mol/kg, $n=6$) and 1.6 g/day (50 μ mol/kg, $n=2$). The corresponding figures for AZD8294 were 14.7 ± 19.2 g/day (0.05 μ mol/kg, mean $\pm$ SD; $n=3$), 40.8 g/day (0.5 μ mol/kg, $n=2$) and 16.6 g/day (4 μ mol/kg, $n=1$), for AR-H077231 33.0 ± 12.7 g/day (0.5 μ mol/kg, $n=3$), for AR-H073559 35.4 ± 9.4 g/day (5 μ mol/kg, $n=4$), for AR-H073582 41.0 ± 21.7 g/day (0.15 μ mol/kg, $n=3$), 22.0 ± 17.7 g/day (0.5 μ mol/kg, $n=4$) and 25.1 ± 18.1 g/day (1.5 μ mol/kg, $n=5$), for AR-H073584 9.1 ± 26.8 g/day (0.015 μ mol/kg, $n=3$), 15.6 ± 15.2 g/day (0.05 μ mol/kg, $n=3$), 39.8 ± 17.2 g/day (0.15 μ mol/kg, $n=4$), 29.3 ± 17.4 g/day (0.5 μ mol/kg, $n=4$), 39.4 g/day (1.5 μ mol/kg, $n=2$) and for tegaserod 14 g/day (0.1 mg/kg, $n=1$), 18.1 ± 17.4 g/day (0.1 mg/kgx2, $n=3$), 23.9 ± 12.2 g/day (0.3 mg/kg, $n=3$) and 68.3 g/day (10 mg/kgx2, $n=2$). The results of the statistical analysis are illustrated in Figure 1.

5. CONCLUSION(S)

IBAT inhibitors reverse meat-induced constipation in Beagle dogs. Since tegaserod has clinically documented effects in constipation, IBAT inhibitors may be useful in the treatment of constipation in humans.

33
294
299

Table 2

Results from all experiments; those marked in red were excluded from the analysis, and justification for exclusion is given at the bottom of the table

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
3	63858	Vehicle	0	5.7	18	12.3	20
1	73495	Vehicle	0	0	36.4	36.4	10
4	89422	Vehicle	0	0	5.1	5.1	20
7	89422	Vehicle	0	7.9	7.9	0	20
4	89423	Vehicle	0	0	0	0	20
8	89423	Vehicle	0	0	4.2	4.2	20
9	89798	Vehicle	0	0	29.4	29.4	20
21	99382	Vehicle	0	0	12.4	12.4	20
26	107773	Vehicle	0	12.2	6.6	-5.6	20
28	107775	Vehicle	0				20
6	107775	Vehicle	0	0	0	0	20
13	107775	Vehicle	0	0	32	32	20
15	107775	Vehicle	0	0	14.3	14.3	20
1	140495	Vehicle	0	0	10.3	10.3	10
10	140495	Vehicle	0	0	24	24	20
12	140495	Vehicle	0	11	2.6	-8.4	20
16	140495	Vehicle	0	0	0	0	20
20	140495	Vehicle	0	0	8.53	8.53	20
18	143469	Vehicle	0				20

324
295
295

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

2	154216	Vehicle	0	11.8	13.3	1.5	15
5	154216	Vehicle	0	21.3	18	-3.3	20
15	154216	Vehicle	0	0	9.5	9.5	20
23	154216	Vehicle	0	0	5.5	5.5	20
24	154216	Vehicle	0	0	29.2	29.2	20
2	154216	Vehicle	0	11.8	24.4	12.6	20
19	171523	Vehicle	0	15.2	18.3	3.1	20
9	177211	Vehicle	0	22	0	-22	20
3	180432	Vehicle	0	0	11.1	11.1	20
5	180432	Vehicle	0	0	34.3	34.3	20
10	180432	Vehicle	0	0	15.8	15.8	20
14	180432	Vehicle	0	0	14	14	20
25	180432	Vehicle	0	0	18.3	18.3	20
2	189230	Vehicle	0	20	26.5	6.5	15
2	189230	Vehicle	0	20	25.6	5.6	20
8	197748	Vehicle	0	0	5.9	5.9	20
14	200104	Vehicle	0	0	8.7	8.7	20
27	218850	Vehicle	0	0	0	0	20
17	220373	Vehicle	0	0	7	7	20

296
296

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
12	154216	AR-H0735559	5	0	49.3	49.3	20
12	180432	AR-H0735559	5	0	31.7	31.7	20
12	184278	AR-H0735559	5	14.3	47	32.7	20
24	224722	AR-H0735559	5	14.6	42.7	28.1	20

356
297
297

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
13	89422	AR-H073582	1.5	0	53	53	20
14	140495	AR-H073582	1.5	4.5	16.1	11.6	20
14	140495	AR-H073582	0.5	0	17	17	20
15	144782	AR-H073582	1.5	0	14.1	14.1	20
14	154216	AR-H073582	1.5	0	34.1	34.1	20
20	171520	AR-H073582	0.15	0	46.5	46.5	20
13	177211	AR-H073582	1.5	13.2	25.9	12.7	20
20	189230	AR-H073582	0.15	28.5	88	59.5	20
19	200104	AR-H073582	0.5	18.8	30.2	11.4	20
20	200104	AR-H073582	0.15	14.9	32	17.1	20
19	218851	AR-H073582	0.5	0	11.2	11.2	20
19	224725	AR-H073582	0.5	0	48.3	48.3	20

37
298
298

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
18	89422	AR-H073584	0.5	0	19.4	19.4	20
17	144782	AR-H073584	0.15	9.6	25	15.4	20
20	144782	AR-H073584	0.015	22.9	3.7	-19.2	20
21	171518	AR-H073584	0.015	0	34.1	34.1	20
16	171520	AR-H073584	0.5	0	55.1	55.1	20
15	180432	AR-H073584	1.5	0	41.9	41.9	20
17	180432	AR-H073584	0.15	0	43.7	43.7	20
16	189230	AR-H073584	0.5	6.5	30.4	23.9	20
17	189230	AR-H073584	0.15	0	44.1	44.1	20
21	189230	AR-H073584	0.015	12.8	25.3	12.5	20
27	197748	AR-H073584	0.15	0	56	56	20
20	200104	AR-H073584	0.5	21.5	40.2	18.7	20
15	220373	AR-H073584	1.5	0	36.8	36.8	20
24	220373	AR-H073584	0.05	0	28.3	28.3	20
23	224725	AR-H073584	0.05	11.2	31	19.8	20
24	224726	AR-H073584	0.05	29.6	28.4	-1.2	20

38
285
199

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
14	107775	AR-H077231	0.5	0	19	19	20
14	171520	AR-H077231	0.5	0	36.2	36.2	20
14	189230	AR-H077231	0.5	0	43.7	43.7	20

39
300
300

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
1	63858	AZD7806	50	23.7	47.3	-23.6	10
3	73495	AZD7806	5	0	36	36	10
2	89422	AZD7806	15	0	32.8	32.8	15
5	89422	AZD7806	1.5	0	29.6	29.6	20
28	89422	AZD7806	15	0	31.2	31.2	20
2	89423	AZD7806	15	0	43.3	43.3	15
3	140495	AZD7806	5	0	32.8	32.8	10
5	140495	AZD7806	1.5	0	22.1	22.1	20
22 ³	140495	AZD7806	0.5	0	0	0	20
4	154216	AZD7806	15	21.8	38.1	16.3	20
22 ⁴	154216	AZD7806	0.5	0	22.8	22.8	20
	180432	AZD7806	50	49	28.7	-20.3	10
4	189230	AZD7806	15	7.6	28.4	20.8	20
28	220373	AZD7806	15	0	43.2	43.2	20

40
301
301

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
8	99382	AZD8294	0.05	0	31.9	31.9	20
6	107775	AZD8294	4	25.4	42.03	16.63	20
8	144782	AZD8294	0.05	18.4	12.3	-6.1	20
7	154216	AZD8294	0.5	9.5	43.5	34	20
7	180432	AZD8294	0.5	0	47.6	47.6	20
22	180432	AZD8294	0	0	24	24	20
9	210445	AZD8294	0.05	22.7	40.9	18.2	20
9	1900030	AZD8294	0.05	0	0	0	20

47
302
302

Report No: 3356-01, Study No: 25622, 25826

Exp #	Code	Compound	Dose μmol/kg	Before	After	Delta before - after	Meat g/kg
10	89422	Tegaserod	10 mg/kg	0	62.9	62.9	20
26	144782	Tegaserod	0.3mg/kgx2	0	12.1	12.1	20
1 ¹	154216	Tegaserod	10mg/kg	0	73.7	73.7	20
25 ²	177211	Tegaserod	0.1x2	0	1.2	1.2	20
26	180432	Tegaserod	0.3x 2	0	23	23	20
25	184278	Tegaserod	0.1mg/kgx2	0	35.9	35.9	20
25	200104	Tegaserod	0.1x2	16	33.2	17.2	20
26	200104	Tegaserod	0.3x2	25.4	61.9	36.5	20
11 ³	1900030	Tegaserod	0.1mg/kg	0	14	14	20

¹Excluded due to diarrhea

²Excluded because of food refusal

³Excluded because of likely mix-up of solutions

⁴ Excluded because of likely mix-up of solutions

⁵ Excluded because of likely mix-up of solutions

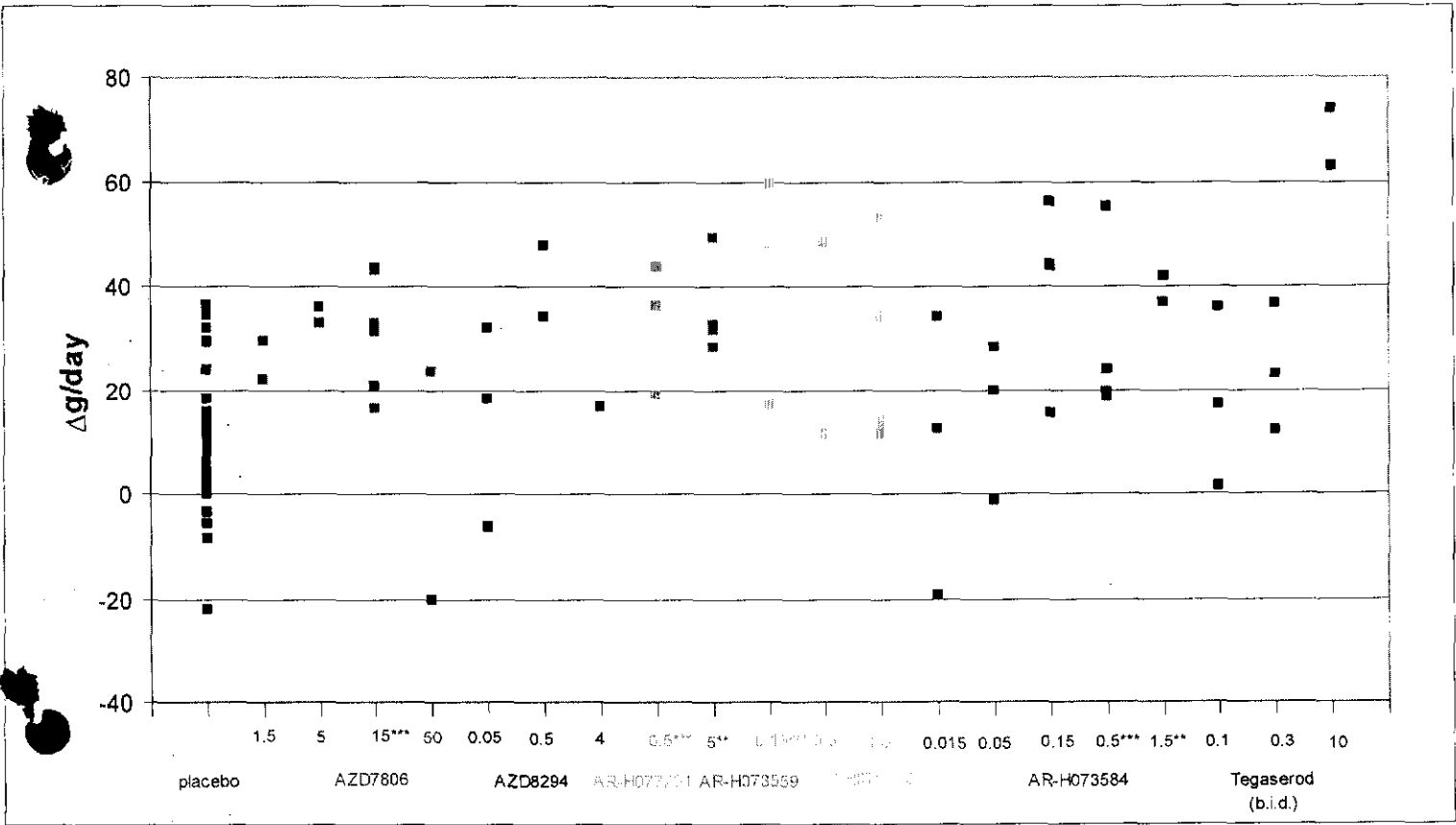
⁶ Excluded because of coprophagia

⁷ Excluded because of coprophagia

✓
303
303

Figure 1

Effects of IBAT inhibitors and tegaserod on faecal output. Individual results are presented; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 (Student's unpaired t-test). "Δg/day" denotes the difference between the average daily faeces output during the dosing period (3 days) – faeces output on the day preceding dosing.



AstraZeneca



Discovery Report

Project Code:	IBAT GI
Study No:	24546
Report No:	3018-01
Date:	14 February 2007

The ED50 of AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231 on ⁷⁵SeHCAT (Tauro-23-selena-25 homocholic acid) Intestinal Absorption in ApoE Knockout Mice *In Vivo*

Author:

Pernilla Håkansson

AstraZeneca R&D, Mölndal
Integrative Pharmacology
SE-431 83 MÖLNDAL
SWEDEN

4/11
305
303

Report No: <<>>, Study No: <<>>

	TABLE OF CONTENTS	PAGE
	PRIMARY TEST FACILITY.....	4
	ADDITIONAL RESPONSIBLE PERSON(S).....	4
	ARCHIVING.....	4
	EXPERIMENTAL DATES.....	4
1.	SUMMARY.....	6
2.	INTRODUCTION.....	7
3.	MATERIALS AND METHODS.....	7
3.1	Compound(s) and formulation(s).....	7
3.1.1	Test compound.....	7
3.1.2	Test compound.....	8
3.1.3	Test compound.....	9
3.1.4	Test compound.....	9
3.1.5	Other assay specific compounds.....	10
3.1.6	Test formulation(s).....	10
3.1.7	Other formulations.....	11
3.2	Test system.....	12
3.3	Study design.....	13
3.4	Experimental procedures.....	13
3.5	Data analysis.....	14
4.	RESULTS.....	14
5.	CONCLUSION(S).....	18
6.	REFERENCES.....	18

478
306
306

Report No: <<>>, Study No: <<>>

LIST OF TABLES

Table 1 Fecal excretion of ⁷⁵SeHCAT in the mice administered vehicle,
AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231 14

Table 2 Fecal excretion of ⁷⁵SeHCAT in the mice administered vehicle
(total mean values from exp 63a, 64a, 68, 69) 15

LIST OF FIGURES

Figure 1 Dose-effect curve of AR-H073582 on inhibiting the intestinal
⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point
represented the mean value of 3 animals..... 16

Figure 2 Dose-effect curve of AR-H073584 on inhibiting the intestinal
⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point
represented the mean value of 3 animals..... 17

Figure 3 Dose-effect curve of AR-H073559 on inhibiting the intestinal
⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point
represented the mean value of 3 animals..... 17

Figure 4 Dose-effect curve of AR-H077231 on inhibiting the intestinal
⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point
represented the mean value of 3 animals..... 18

Report No: <<>>, Study No: <<>>

PRIMARY TEST FACILITY

Principal Investigator Pernilla Håkansson

AstraZeneca R&D, Mölndal
Integrative Pharmacology
SE-431 83 MÖLNDAL
SWEDEN

ADDITIONAL RESPONSIBLE PERSON(S)

The following personnel were also significantly involved in the conduct and evaluation of this part of the study:

Pernilla Håkansson, Integrative Pharmacology/Metabolism, AstraZeneca R&D Mölndal
Responsible for experiment and data analysis

Anna-Karin Granath, Experimental Formulation/Preformulation, Pharmaceutical and
Analytical R&D Mölndal
Responsible for formulation

Liselotte Andersson, Integrative Pharmacology/Laboratory Animal Resources AstraZeneca
R&D Mölndal
Responsible for dosing and animal care

ARCHIVING

All original data and other documents generated during this study are stored together with the final report in the archives of AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden

EXPERIMENTAL DATES

Experimental work started: 20 March, 2002

Experimental work completed: 16 December, 2004

48
309
309

Report No: <<>>, Study No: <<>>

1. SUMMARY

The inhibitory effect of AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231 on the intestinal bile acids absorption was evaluated by using $^{75}\text{SeHCAAT}$ (Tauro-23- $^{75}\text{-Se}$]seleno-25-homocholeic acid) as the tracer in ApoE knockout mice.

Groups of the mice were orally administered with vehicle, AR-H073582 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$), AR-H073584 (doses 0.625, 0.156, 0.039 and 0.01 $\mu\text{mol/kg}$), AR-H073559 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$) and AR-H077231 (doses 2.5, 0.625 and 0.156 $\mu\text{mol/kg}$). A half hour later, $^{75}\text{SeHCAAT}$ (0.1 μCi per 0.1 mL per mouse) was orally given to each mouse. The radioactivity of $^{75}\text{SeHCAAT}$ remained in the body of the mouse and the feces excreted by the mouse during a 24-hour period after $^{75}\text{SeHCAAT}$ administration were separately measured. The inhibitory effect of AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231 on intestinal $^{75}\text{SeHCAAT}$ absorption was estimated.

The $^{75}\text{SeHCAAT}$ fecal excretion during the 24-hour period after $^{75}\text{SeHCAAT}$ administration was 43% in the mice given vehicle, 88%, 80% and 70% in the mice given AR-H073582 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$, respectively), 96%, 85%, 78% and 58% in the mice given AR-H073584 (doses 0.625, 0.156, 0.039 and 0.01 $\mu\text{mol/kg}$, respectively), 89%, 71% and 57% in the mice given AR-H073559 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$, respectively) and 58%, 45% and 59% in the mice given AR-H077231 (doses 2.5, 0.625 and 0.156 $\mu\text{mol/kg}$, respectively). Correspondingly, the inhibition by the doses mentioned above on intestinal $^{75}\text{SeHCAAT}$ absorption was 78%, 63% and 45% of AR-H073582, 92%, 73%, 60% and 30% of AR-H073584, 81%, 50% and 25% of AR-H073559 and 30%, 9% and 25% of AR-H077231. The ED_{50} of the inhibitory effect was estimated to be 0.057 $\mu\text{mol/kg}$ of AR-H073582, 0.028 $\mu\text{mol/kg}$ of AR-H073584 and 0.142 $\mu\text{mol/kg}$ of AR-H073559.

In conclusion, the results of the study showed that AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 but not AR-H077231 was of a significant inhibitory effect on the intestinal bile acids absorption in ApoE knockout mice in vivo.

27
310
310

Report No: <<>>, Study No: <<>>

2. INTRODUCTION

⁷⁵SeHCAT (Tauro-23-[⁷⁵-Se]seleno-25-homocholic acid) is an analogue of taurocholic acid, and has been shown to be mainly absorbed by the active mechanism in the ileum after oral administration. The absorbed ⁷⁵SeHCAT becomes mixed with the endogenous bile acid pool (Merrick *et al* 1982). In clinic, ⁷⁵SeHCAT has been used in diagnosing the bile acid malabsorption in patients suffering with chronic diarrhoea, Crohn's disease, etc (Delhez *et al* 1982, Rudberg and Nylander 1996).

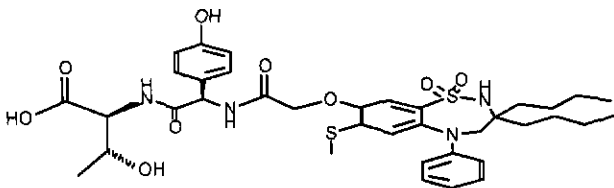
In present study, ⁷⁵SeHCAT was used as a tracer, through measuring the fecal excretion and body retention of ⁷⁵SeHCAT in ApoE knockout mice, to estimate the inhibitory effect and the inhibitory potency of AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231 on intestinal absorption of bile acid.

The aim of the present study was to investigate *in vivo* if AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231 can inhibit the intestinal absorption of bile acids by oral administration.

3. MATERIALS AND METHODS

3.1 Compound(s) and formulation(s)

3.1.1 Test compound

Generic name/Chemical name	N-[(2R)-2-[(3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]-L-threonine
Compound code	AZ11639037
Previous compound code	AR-H073582
Formula	C37 H48 N4 O9 S2
Structure	

Chiral

341
311

Report No: <<>>, Study No: <<>>

Relative molecular weight	756.94
Batch No	3
Source	Department of Medicinal Chemistry, AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden
Purity	>95%
Handling and storage conditions	Stored at 4-8°C

3.1.2 Test compound

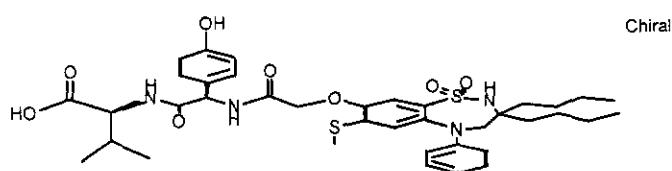
Generic name/Chemical name	N-[(2R)-2-[(3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]-L-valine
----------------------------	---

Compound code	AZ11639816
---------------	------------

Previous compound code	AR-H073584
------------------------	------------

Formula	C38 H50 N4 O8 S2
---------	------------------

Structure



Relative molecular weight	754.96
Batch No	2
Source	Department of Medicinal Chemistry, AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden
Purity	>95%
Handling and storage conditions	Stored at 4-8°C

342
312

Report No: <<>>, Study No: <<>>

3.1.3 Test compound

Generic name/Chemical name

ammonium 2-{[(2R)-2-[[[3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino}ethanesulfonate

Compound code

AZ11639809

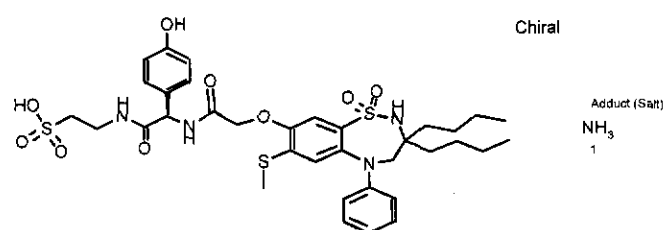
Previous compound code

AR-H073559

Formula

C35 H49 N5 O9 S

Structure



Relative molecular weight

780

Batch No

1

Source

Department of Medicinal Chemistry, AstraZeneca
R&D Mölndal, Sweden

Purity

>90%

Handling and storage conditions

Stored at 4-8°C

3.1.4 Test compound

Generic name/Chemical name

(2R)-2-{[(2S)-2-[[[3,3-dibutyl-7-(methylthio)-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl]oxy}acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino}butanoic acid

Compound code

AZ12169359

Previous compound code

AR-H077231

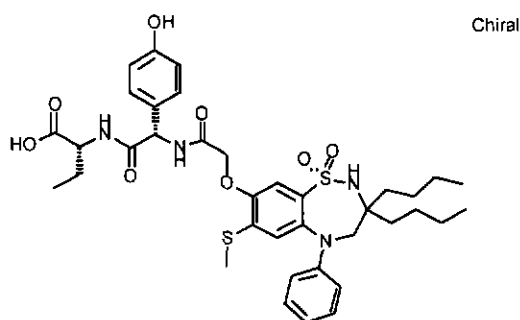
Formula

C37 H48 N4 O8 S2

FE
313
313

Report No: <<>>, Study No: <<>>

Structure



Relative molecular weight	740.94
Batch No	2
Source	Department of Medicinal Chemistry, AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden
Purity	>95%
Handling and storage conditions	Stored at 4-8°C

3.1.5 Other assay specific compounds

Tauro-23-[⁷⁵-Se]selena-25-homocholeic acid (⁷⁵SeHCAT). Nycomed Amersham plc, Bucks, England. Batches were used for a 4-week time period only.

3.1.6 Test formulation(s)

Formulation 1 – AZ11639037, AZ11639816, AZ12169359

Compound	AZ11639037, AZ11639816, AZ12169359
Vehicle	Sterile water
Homogeneity	Dissolvable
Stability	Not tested systematically. The formulation was stable at least in a period of 24-hours in room temperature and in light avoidance.

83
314
319

Report No: <<>>, Study No: <<>>

Handling and storage conditions

The compounds were dissolved in the vehicle and the pH was adjusted with NaOH (AZ11639037 pH 8.5-9, AZ11639816 pH 9-9.5, AZ12169359 pH 9-9.5). The solutions were then kept in the freezer (-15°C). The day before administration, the solutions were put in the fridge (to thaw out). Before administration, the solutions were vortexed.

Vehicle source

Section of Experimental Formulation/Preformulation
AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden

3.1.7 Other formulations

Formulation 2 – AZ11639809

Compound

AZ11639809

Vehicle

PEG/EtOH/H₂O

Stock concentration

70/10/20, w/w%

Homogeneity

Dissolvable

Stability

Not tested systematically. The formulation was stable at least in a period of 24-hours in room temperature and in light avoidance.

Handling and storage conditions

The solution was prepared one day before the experiment. The compound was dissolved in the vehicle by stirring with a magnetic stirrer in room temperature. The solution was then kept to be stirred overnight until it was administered to the animals. The container of the formulation was wrapped with aluminous paper in order to avoid light.

Vehicle source

Section of Experimental Formulation/Preformulation
AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden

315 ~~315~~
315

Report No: <<>>, Study No: <<>>

3.2 Test system

Justification for selection of test system

This type of experiment is only possible to perform in an intact animal.

Species

Mouse

Strain

ApoE knockout

Substrain

C57BL/6

Sex

Female

Total No of animals

52

Body weight range

20 g to 22 g

Supplier

Mollegaard's Breeding (Skensved, Denmark)

Identification method

ID cards (bar code)

Acclimatisation

At least one week at the Animal facilities at AstraZeneca R&D Mölndal, Sweden

Housing conditions

Kept five by five in cages (Makrolon III, 7 dm²) in a room with regulated temperature (22°C), relative humidity 40% to 60% and a 12/12 hours light/dark cycle

Diet

Free access to R3 pellets (Lactamin, Vadstena, Sweden)

Water

Free access to tap water during the housing and experimental period.

Bedding

Bedding of aspen wood shavings (Tapvei, Finland)

3/6
346

Report No: <<>>, Study No: <<>>

3.3 Study design

Doses	AR-H073582, doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$ AR-H073584, doses 0.625, 0.156, 0.039 and 0.01 $\mu\text{mol/kg}$ AR-H073559, doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$ AR-H077231, doses 2.5, 0.625 and 0.156 $\mu\text{mol/kg}$
Volume of administration	0.1 mL per mouse
Route(s) and frequency of administration	Oral administration, and single dose.
Duration of treatment	24 h
Number/group	3 mice per group
Number of groups	17 groups

3.4 Experimental procedures

Groups of the mice were orally administered with vehicle, AR-H073582 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$), AR-H073584 (doses 0.625, 0.156, 0.039 and 0.01 $\mu\text{mol/kg}$), AR-H073559 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 $\mu\text{mol/kg}$) or AR-H077231 (doses 2.5, 0.625 and 0.156 $\mu\text{mol/kg}$) at 13:00 h on the experimental day. Thirty minutes later, a trace amount of $^{75}\text{SeHCAT}$ (0.1 μCi per 0.1 mL per mouse) was orally given to each mouse. Twenty-four hours after $^{75}\text{SeHCAT}$ administration, the animals were killed by CO_2 inhalation. At sacrifice, the gallbladder and the whole intestine were removed, and the feces during the 24-hour period after $^{75}\text{SeHCAT}$ administration were collected for each mouse. The gamma radioactivities of $^{75}\text{SeHCAT}$ in the feces and in the gall bladder-intestine were separately counted by 1282 CompuGamma CS Gamma counter (Wallac oy, Turku, Finland). The stability as well as the quantity of the $^{75}\text{SeHCAT}$ administered to each mouse, were controlled with an additional $^{75}\text{SeHCAT}$ aliquot following the same experimental process as the other tested samples in the study

317.86
347

Report No: <<>>, Study No: <<>>

3.5 Data analysis

The sum of the gamma counts from both the feces and the gall bladder-intestine was considered as the total recovered ⁷⁵SeHCAT, which was averaged around 104% of the total ⁷⁵SeHCAT administered to each mouse. Of the recovered radioactivity of ⁷⁵SeHCAT, the percentage of the ⁷⁵SeHCAT detected in the feces was considered as the fecal excretion while that in the gall bladder-intestine as body retention. Inhibitory effect of the compounds on ⁷⁵SeHCAT intestinal absorption was calculated following the ⁷⁵SeHCAT body retention and the fecal excretion, and the ED₅₀ of the compounds were estimated following the dose-effect curve.

4. RESULTS

The ⁷⁵SeHCAT fecal excretion was 43±5% in the mice given vehicle (Table 2), 88±1%, 80±4% and 70±12% in the mice given AR-H073582 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 μmol/kg, respectively), 96±0%, 85±2%, 78±5% and 58±5% in the mice given AR-H073584 (doses 0.625, 0.156, 0.039 and 0.01 μmol/kg, respectively), 89±1%, 71±12% and 57±11% in the mice given AR-H073559 (doses 0.625, 0.156 and 0.039 μmol/kg, respectively) and 58±2%, 45±8% and 59±9% in the mice given AR-H077231 (doses 2.5, 0.625 and 0.156 μmol/kg, respectively), (Table 1). Correspondingly, the inhibition effect by the doses mentioned above was 78%, 63% and 45% of AR-H073582, 92%, 73%, 60% and 30% of AR-H073584, 81%, 50% and 25% of AR-H073559 and 30%, 9% and 25% of AR-H077231 (Table 1).

Table 1 Fecal excretion of ⁷⁵SeHCAT in the mice administered vehicle, AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231

Compound, μmol/kg	Exp.No S24556	Total ⁷⁵ SeHCAT in control	Total ⁷⁵ SeHCAT in recovery	Fecal ⁷⁵ SeHCAT excretion	Inhibition of ⁷⁵ SeHCAT absorption
		cpm	cpm (mean±SD)	% (mean±SD)	%
Control	63a	20878			
Vehicle			18822±1111	43±8	0
AR-H073559, 0.625			16580±1998	89±1	81
Control	64a	15675			
Vehicle			13490±1401	43±1	0
AR-H073559, 0.156			15011±1634	71±12	50
AR-H073559, 0.039			13194±917	57±11	25

218 \$7
318

Report No: <<>>, Study No: <<>>

Table 1 Fecal excretion of ⁷⁵SeHCAT in the mice administered vehicle, AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 and AR-H077231

Compound, μmol/kg	Exp.No S24556	Total ⁷⁵ SeHCAT in control	Total ⁷⁵ SeHCAT in recovery	Fecal ⁷⁵ SeHCAT excretion	Inhibition of ⁷⁵ SeHCAT absorption
		cpm	cpm (mean±SD)	% (mean±SD)	%
Control	68	24475			
Vehicle			26223±3087	45±7	0
AR-H073582, 0.625			26959±792	88±1	78
AR-H073582, 0.156			27782±1337	80±4	63
AR-H073582, 0.039			28130±5560	70±12	45
AR-H073584, 0.625			28847±8746	96±0	92
AR-H073584, 0.156			27409±4189	85±2	73
AR-H073584, 0.039			27510±886	78±5	60
AR-H077231, 0.156			28140±1573	59±9	25
Control	69	28638			
Vehicle			26752±3175	40±2	0
AR-H073584, 0.01			29624±8034	58±5	30
AR-H077231, 2.5			28458±3759	58±2	30
AR-H077231, 0.625			27479±1683	45±8	9

Table 2 Fecal excretion of ⁷⁵SeHCAT in the mice administered vehicle (total mean values from exp 63a, 64a, 68, 69)

Compound, μmol/kg	Exp.No S24556	Total ⁷⁵ SeHCAT in recovery cpm (mean±SD)	Fecal ⁷⁵ SeHCAT excretion % (mean±SD)
Vehicle	63a, 64a, 68, 69	19899±6671	43±5

The ED₅₀ of AR-H073582 following the dose-effect curve was calculated to be 0.057 μmol/kg (Figure 1).

319 58
349

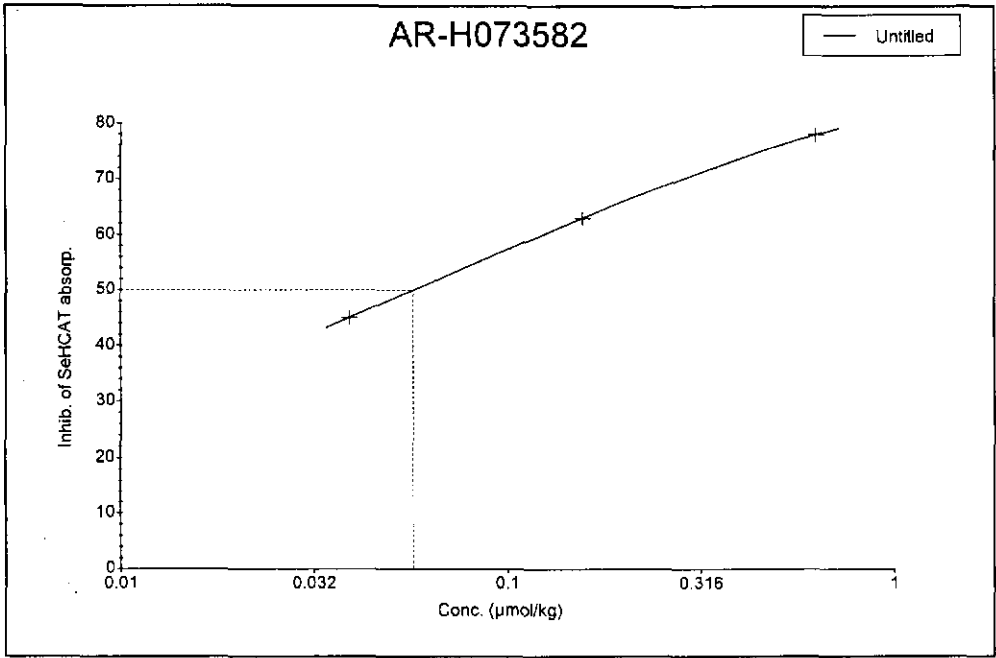
Report No: <<>>, Study No: <<>>

The ED₅₀ of AR-H073584 following the dose-effect curve was calculated to be 0.028 µmol/kg (Figure 2).

The ED₅₀ of AR-H073559 following the dose-effect curve was calculated to be 0.142 µmol/kg (Figure 3).

The ED₅₀ of AR-H077231 was not calculated due to any effect. (Figure 4).

Figure 1 **Dose-effect curve of AR-H073582 on inhibiting the intestinal ⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point represented the mean value of 3 animals.**



320 59
320

Report No: <<>>, Study No: <<>>

Figure 2 **Dose-effect curve of AR-H073584 on inhibiting the intestinal ⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point represented the mean value of 3 animals.**

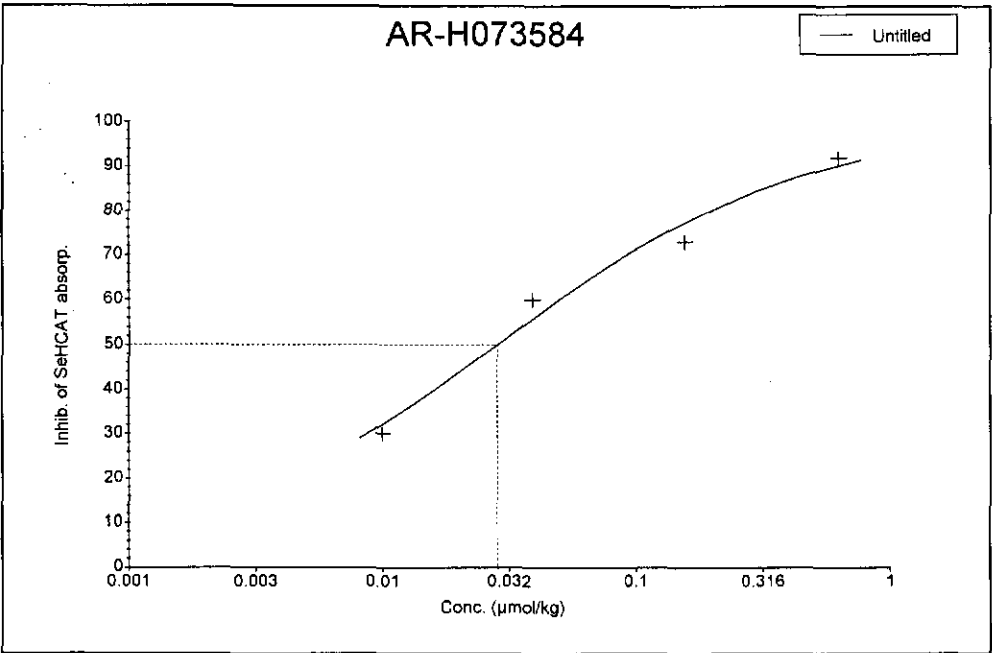
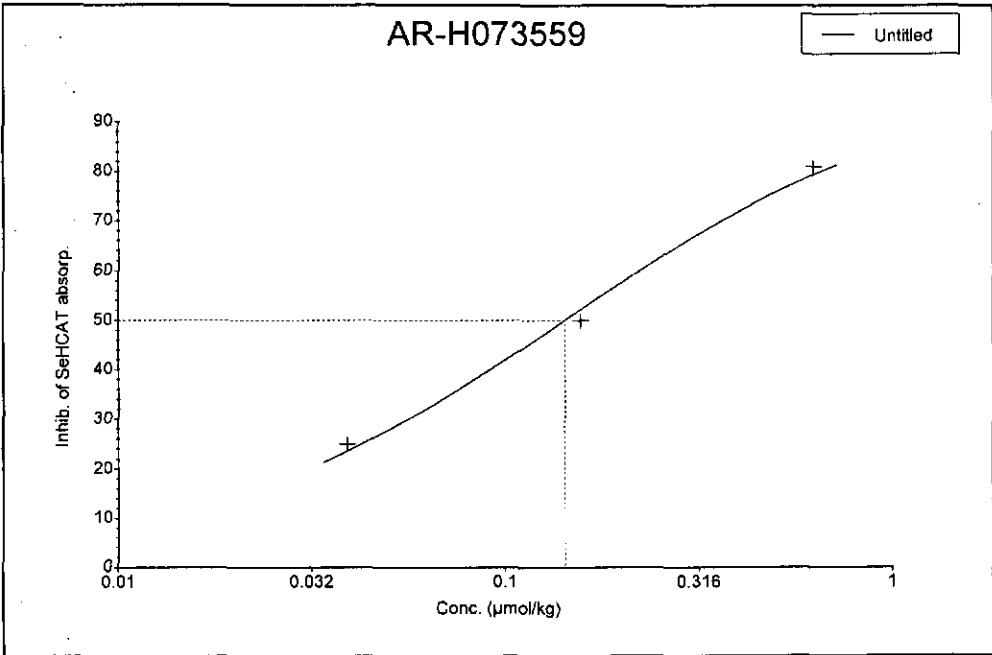


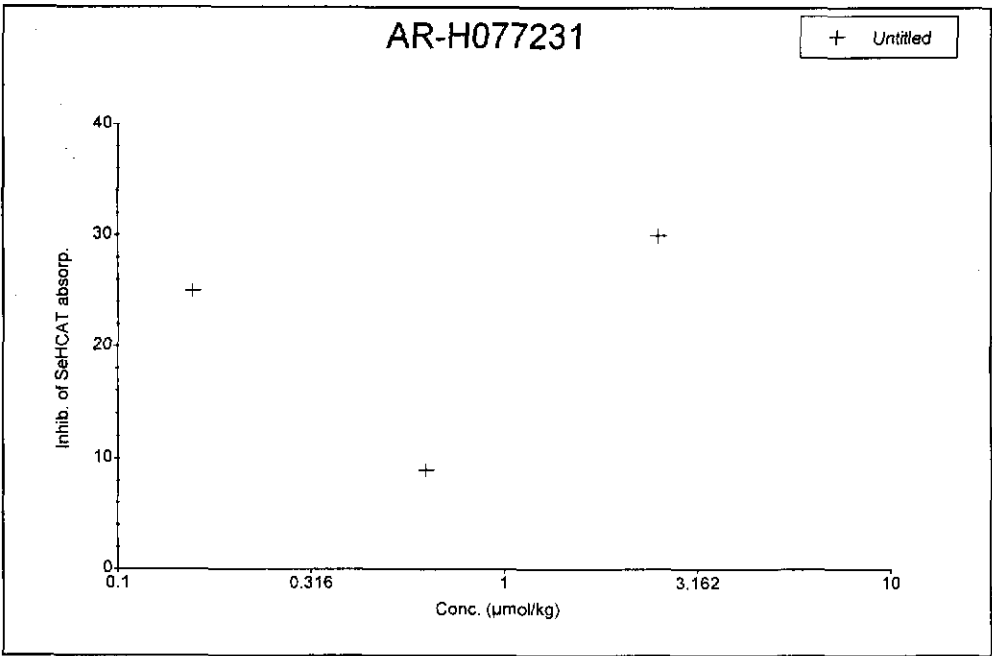
Figure 3 **Dose-effect curve of AR-H073559 on inhibiting the intestinal ⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point represented the mean value of 3 animals.**



321/60
321

Report No: <<>>, Study No: <<>>

Figure 4 **Dose-effect curve of AR-H077231 on inhibiting the intestinal ⁷⁵SeHCAT absorption in ApoE knockout mice. Each point represented the mean value of 3 animals.**



5. CONCLUSION(S)

The study demonstrated a significant and dose-dependent inhibitory effect of AR-H073582, AR-H073584, AR-H073559 but not of AR-H077231 on the intestinal bile acids absorption in ApoE knockout mice by oral administration.

The ED₅₀ of the inhibitory effect was 0.057 μmol/kg of AR-H073582, 0.028 μmol/kg of AR-H073584 and 0.142 μmol/kg of AR-H073559 in ApoE knockout mice.

6. REFERENCES

1. Merrick, M.V., Eastwood, M.A., Anderson, J.R. and Ross, H.M. Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-Homotaurocholic acid (SeHCAT). J Nuc Med 1982;23:126-130.

303

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	04032561
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	901
	Folios	007

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/GB02/04033
Fecha de Presentación Internacional 5-09-2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 58 a 159) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 25 (Folios: 160 a 176) como se radicó inicialmente. Modificadas: 1 a 20 (folios: 237 a 253).
Modificadas: 1 a 24 (folios: 264 a 277).

1.3. Rta. Solicitante: Folios: 233 a 236. Folios: 262, 263, 278 a 322.

1.4. Prioridad: (08/09/2001 y 25/04/2002, GB 0121768.6 y GB 0209463.9).

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto de la presente solicitud.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de benzotiazepina y benzotiadiazepina" (Ver folio: 233).

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de benzotiazepina y benzotiadezepina, que tienen actividad inhibidora de transporte de ácidos biliares en el íleon (IBAT) y por consiguiente tienen utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con condiciones hiperlipidémicas y son útiles en métodos de tratamiento de estados patológicos asociados con condiciones hiperlipidémicas y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 11, 21 (folios: 264 a 271, 277): Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Reivindicación 12 (folios: 271 a 276): Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I).

Reivindicación 13 (folio: 276): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 14 (folio: 276): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 15 (folio: 276): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un secuestrante de ácido biliar, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

Reivindicaciones 16, 17 y 18 (folio: 276 y 277): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un secuestrante de ácido biliar en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables.

Reivindicaciones 19 y 20 (folio: 277): Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista alfa y/o gamma PPAR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 22 a 24 (folio: 277): Una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor HMG CoA o un secuestrante de ácido biliar.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos para el tratamiento de condiciones dislipidémicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, entre otros.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en compuestos de benzotiazepina que inhiben el IBAT para el tratamiento de estados patológicos asociados con condiciones hiperlipidémicas.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/554.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio modificado, continúa habiendo un número elevado de compuestos, con una gran cantidad de significados en los sustituyentes que no están contemplados en los ejemplos mostrados en la descripción de la presente solicitud.

Nuevamente en las reivindicaciones 14 a 20 y 22 a 24 se observan términos que son bastante generales como por ejemplo: "un inhibidor de HMG Co-A reductasa", "un secuestrante de ácido biliar", "un agonista alfa y/o gamma PPAR": estas son actividades farmacológicas y no son compuestos específicos con los cuales se pueden hacer formulaciones con el compuesto de fórmula (I). Vale la pena recordar que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes y no por la actividad farmacológica o uso que estos tengan, es decir, debe caracterizarse por sus fármacos o principios activos y excipientes.

La reivindicación 24 que se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula (I), no es clara porque tal como está escrita parece que está incompleta (ver folio: 277). De igual modo, las reivindicaciones 22 a 24 que se relacionan con una combinación, no son claras puesto que si se trata de una misma formulación farmacéutica, ya estaría contemplada en las reivindicaciones 14 a 20, ó si estas combinaciones son dos formulaciones que se administran concomitantemente a un paciente.

5. **Unidad de Invención** (Artículo 25, D. 486)

Las reivindicaciones 22 a 24 (folio: 277) que se relacionan con una combinación de un compuesto de fórmula (I) y un inhibidor HMG CoA o un secuestrante biliar, tal como están escritas, pueden no conformar un único concepto inventivo con las demás reivindicaciones, puesto que se trata de una formulación de un compuesto de fórmula (I) administrada a un paciente junto con otra formulación de un inhibidor de HMG CoA o con una formulación de un secuestrante biliar, que por lo demás, no se dice a cuál inhibidor de HMG CoA o a cuál secuestrante biliar se refieren dichas reivindicaciones.

6. **Determinación del Estado de la Técnica:**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 8-09-2001, 25-04-2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

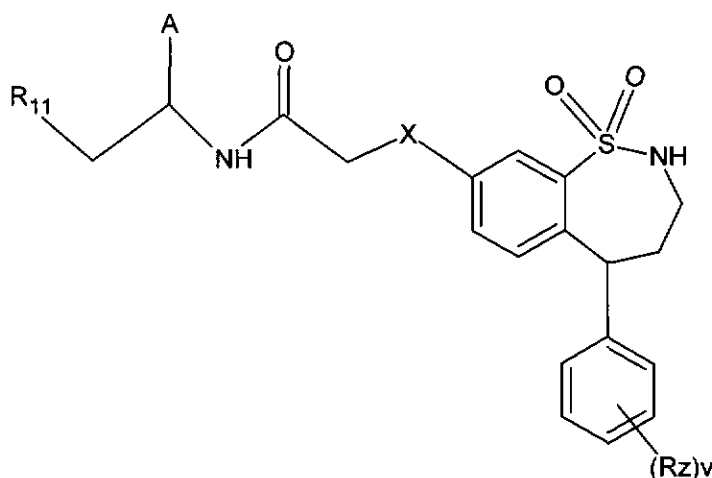
Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00/47568	Novel 1,2-benzothiazepines having activity as inhibitors of ileal bile acid transport and taurocholate uptake	17 de agosto de 2000
D2	WO 00/01687	Novel benzothiepinines having activity as inhibitors of ileal bile acid transport and taurocholate uptake	13 de enero de 2000

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

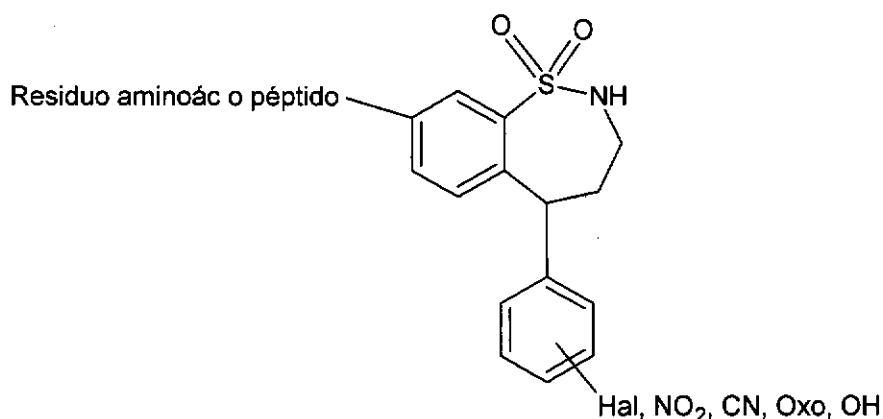
La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: compuestos derivados de benzotiazepina de fórmula I, con actividad inhibidora de transporte de ácidos biliares en el ileon (IBAT) para el tratamiento de hiperlipidemia.



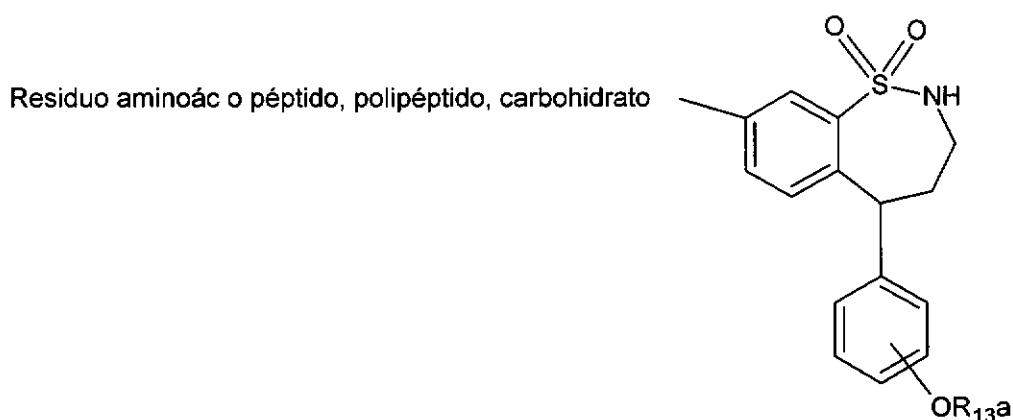
Donde:

- R_{11} puede ser: carboxi, sulfo, sulfino, fosfono, $POOR_cOR_d$, $PO(OH)(OR_c)$, $PO(OH)(OR_d)$, $PO(OR_c)(R_d)$, entre otros.
- A es arilo o heteroarilo sustituido con R_{17} .
- X puede ser O, N (R^a), S(O) b, CH (R^a) en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_1 y b es 0 a 2.
- $(R^z)_v$ se selecciona de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , entre otros. Donde v es 0 a 5.

La anterioridad WO 00/47568 (folios: 215 a 218), menciona 1,2-benzotiazepinas que tienen actividad como inhibidores de transporte de ácidos biliares en el ileon (IBAT) y son para el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas.



El documento WO 00/01687 (folios: 219 a 225) trata sobre benzotiepinas con actividad como inhibidores de transporte de ácidos biliares en el íleon, para el tratamiento de hiperlipidemia, y otras enfermedades asociadas como aterosclerosis de hipercolesterolemia.



En donde R^{13a} puede ser alquilarilalquilo, alquilheteroarilalquil, alquilheterociclilalquil, heterociclilalquil, heteroarilalquil, entre otros.

Los documentos citados como anterioridades revelan compuestos que son muy semejantes a la estructura química de los compuestos de la actual solicitud de patente, y tienen la misma actividad farmacológica. Es claro para una persona medianamente versada en la materia que la estructura de la cadena lateral que se desprende del benceno del núcleo principal de la benzotiazepina en la presente solicitud es un residuo de aminoácido o de péptido, tal como se encuentra en las anterioridades. Además, en la presente solicitud, no se muestran datos comparativos donde se revele un cambio en la actividad frente al arte anterior o una mejora sustancial que pueda considerarse como un salto tecnológico importante.

El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de compuestos para el tratamiento de condiciones dislipidémicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia, entre otros, se había resuelto previamente mediante benzotiazepinas ya conocidos(as). Por esta razón se considera que las sustituciones de las benzotiazepinas reivindicadas en la presente solicitud son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

La reivindicación 1 de esta solicitud no menciona una característica que conceda un efecto diferente o especial a los compuestos, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente benzotiazepinas (folios: 215 a 225), una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud benzotiazepinas con actividad inhibidora de transporte de ácidos biliares en el íleon (IBAT) para el tratamiento de hiperlipidemia; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual puede no haber Nivel Inventivo.

8. Respuesta a los argumentos del Solicitante:

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... estamos presentando 3 estudios que no solo demuestran la solución eficiente al problema técnico por parte de la invención que reclamamos, sino que evidencian suficientemente el aporte logrado por los inventores de la presente solicitud..." (Folios: 262 y 263).

Se revisaron los estudios que adjunta el señor solicitante y se observa que todos van dirigidos a unos compuestos específicos que tienen dos cadenas alquílicas en la posición de los grupos R^1 y R^2 del compuesto de fórmula (I) y un grupo R^5 correspondiente a un aminoácido específico. Hay que tener en cuenta que la fórmula del compuesto (I) de la presente solicitud es tan amplia que abarca compuestos que pueden tener en la posición de R^1 y R^2 desde hidrógeno hasta cadenas de alquilo, alquenilo de 1 a 6 carbonos y en la posición de R^5 una amplia variedad de aminoácidos. Lo mismo sucede con los demás sustituyentes del compuesto de fórmula (I). Por lo tanto, los documentos encontrados en el estado de la técnica, por mostrar moléculas tan semejantes a dicho compuesto de fórmula (I), le sugieren a una persona medianamente versada en la materia compuestos que se pretenden proteger.

Además, estos documentos ya revelaban que este tipo de compuestos tienen la misma actividad farmacológica de los compuestos de la presente solicitud, por lo tanto, no se puede observar un salto tecnológico frente al arte anterior. También cabe anotar que en los nuevos estudios que presenta el señor solicitante no hay comparaciones de compuestos de fórmula (I) cuando R^1 , R^2 , R^y , R^x , R^3 , R^4 , R^6 son hidrógeno, M es $-CH-$, R^z es halo, nitro, ciano, hidroxilo, entre otros, por lo que dichos estudios no revelan una ventaja técnica con respecto a los documentos citados como anterioridades en el estudio de Fondo.

9. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00/47568	1 a 24	Nivel Inventivo
D2	WO 00/01687	1 a 24	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso