

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05-1807

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO DERIVADOS DE PEPTIDOS QUE COMPRENDE EL GRUPO TIAZEPINA PARA EL
TRATAMIENTO DE AFECCIONES HIPERLIPIDEMICAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K38/05 ; A61P3/06 ,
A61P9/10 .

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE. SUECIA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARNIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 12/01/2005

QT
(SS)

PETITORIO

AS: 95.830



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05001807 00000000 Folios: 113
 Fecha (AMD): 2005-01-12 16:52:42
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-1-51 85 Sodertalje, Suecia
 Nacionalidad o Domicilio: Suecia
 Lugar de Constitución: Suecia
 Teléfono: Fax:
 E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
 E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Ingemar Starke, Mikael Ulf Johan Dahlstrom, Suzanne Alenfalk, Tore Skjaret, Malin Lemurell
 Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)
 Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB03/02499 Fecha 10-06-2003
 Publicación Internacional No. WO 03/106482 A1 Fecha 24-12-2003

Título (54): DERIVADOS DE PÉPTIDOS QUE COMPRENDE EL GRUPO TIAZEPINA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES HIPERLIPIDÉMICAS

7 Clasificación Internacional (51) A61K38/05; A61P3/06; A61P9/10

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

14-06-2002

(31) Número de Solicitud

0213669.5

9 Comprobante de pago No. 04-93.168 y 05-630

Fecha 11-01-2005

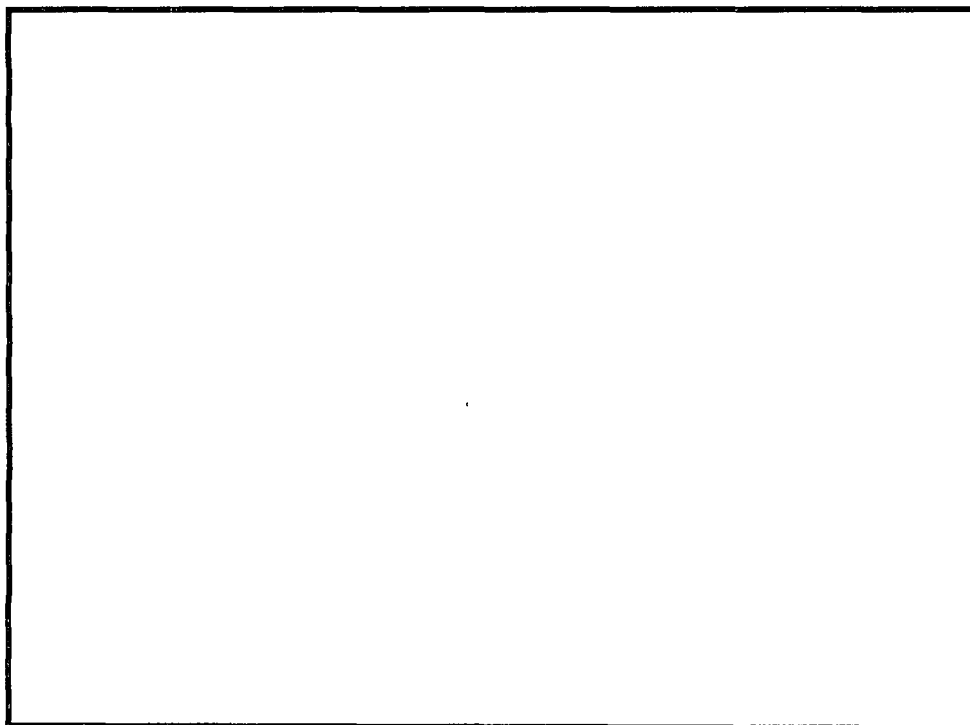
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

273

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001807 00000000 Folios: 113
Fecha (AND): 2005-01-12 16:52:42
Trasite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 93,168
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2004

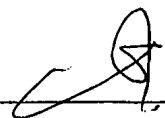
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028759	01/12/2004	23,220,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4 /

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 630
FECHA : ENERO 4 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001007 00000000 Folios: 113
Fecha (AMD): 2005-01-12 16:52:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28028773	04/01/2005	1,747,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	\$ 21,000.00

SON: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Folio 5 tarjeta amarillo
Enero/05.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

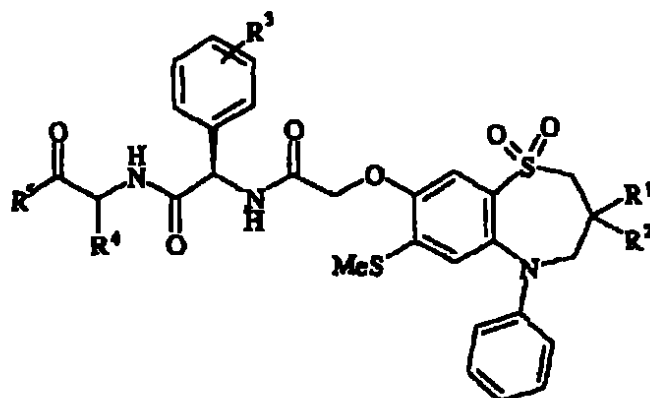
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
24 December 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/106482 A1

- (51) International Patent Classification: C07K 5/065, A61K 38/05, A61P 3/06, 9/10
- (21) International Application Number: PCT/GB03/02499
- (22) International Filing Date: 10 June 2003 (10.06.2003)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 0213669.5 14 June 2002 (14.06.2002) GB
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).
- (71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): STARKE, Ingemar [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-431 83 Molndal (SE). DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan [FI/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-431 83 Molndal (SE). ALLENFALK, Suzanne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-431 83 Molndal (SE). SKJARET, Tore [NO/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-431 83 Molndal (SE). LEMURELL, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Molndal, S-431 83 Molndal (SE).
- (74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PEPTIDES DERIVATIVES COMPRISING THIAZEPINE GROUP FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIC CONDITIONS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) (wherein variable groups are as defined within) pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts and prodrugs thereof and their use as ileal bile acid transport (IBAT) inhibitors for the treatment of hyperlipidaemia. Processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are also described.

WO 03/106482 A1

PEPTIDES DERIVATIVES COMPRISING THIAZEPINE GROUP FOR THE TREATMENT OF
HYPERLIPIDEMIC CONDITIONS

This invention relates to benzothiazepine derivatives, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts and prodrugs thereof. These benzothiazepines possess
5 ileal bile acid transport (IBAT) inhibitory activity and accordingly have value in the treatment of disease states associated with hyperlipidaemic conditions and they are useful in methods of treatment of a warm-blooded animal, such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said benzothiazepine derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments to inhibit IBAT in a
10 warm-blooded animal, such as man.

It is well-known that hyperlipidaemic conditions associated with elevated concentrations of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol are major risk factors for cardiovascular atherosclerotic disease (for instance "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. *et al*; Circulation
15 1999, 100, 1930-1938 and "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association" Grundy S, Benjamin L, Burke G., *et al*; Circulation, 1999, 100, 1134-46). Interfering with the circulation of bile acids within the lumen of the intestinal tracts is found to reduce the level of cholesterol. Previous established therapies to reduce the concentration of cholesterol involve, for instance, treatment with
20 HMG-CoA reductase inhibitors, preferably statins such as simvastatin and fluvastatin, or treatment with bile acid binders, such as resins. Frequently used bile acid binders are for instance cholestyramine and cholestipol. One recently proposed therapy ("Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era" Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74) involved the
25 treatment with substances with an IBAT inhibitory effect.

Re-absorption of bile acid from the gastro-intestinal tract is a normal physiological process which mainly takes place in the ileum by the IBAT mechanism. Inhibitors of IBAT can be used in the treatment of hypercholesterolaemia (see for instance "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties",
30 Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255- 287). Thus, suitable compounds having such inhibitory IBAT activity are also useful in the treatment of hyperlipidaemic conditions. Compounds possessing such IBAT inhibitory activity have been described, see for instance compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO

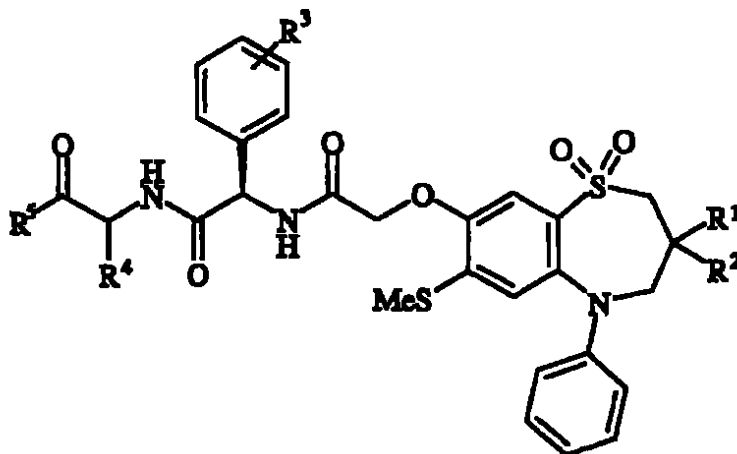
6
X

96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022825,
5 WO 03/022830, WO 03/02286 and EP 0 864 582.

A further aspect of this invention relates to the use of the compounds of the invention in the treatment of dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridaemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia,
10 hyperlipoproteinemia and hypoalphalipoproteinemia (low HDL). In addition, these compounds are expected to be useful for the prevention and treatment of different clinical conditions such as atherosclerosis, arteriosclerosis, arrhythmia, hyper-thrombotic conditions, vascular dysfunction, endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart diseases, cardiovascular diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases,
15 inflammation of cardiovascular tissues such as heart, valves, vasculature, arteries and veins, aneurisms, stenosis, restenosis, vascular plaques, vascular fatty streaks, leukocytes, monocytes and/or macrophage infiltration, intimal thickening, medial thinning, infectious and surgical trauma and vascular thrombosis, stroke and transient ischaemic attacks.

The present invention is based on the discovery that certain benzothiazepine
20 compounds surprisingly inhibit IBAT. Such properties are expected to be of value in the treatment of disease states associated with hyperlipidaemic conditions.

Accordingly, the present invention provides a compound of formula (I):



(I)

25 wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-4} alkyl;

R^3 is hydrogen, hydroxy or halo;

R^4 is C_{1-4} alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_a wherein a is 0-2

5 R^5 is hydroxy or HOC(O)CH(R^6)NH-;

R^6 is selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_a wherein a is 0-2;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof;

with the proviso that when R^1 and R^2 are both butyl, R^5 is hydroxy and R^4 is

10 methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, 2-methylthioethyl, hydroxymethyl, methoxymethyl; R^3 is not hydrogen; and with the proviso that when R^1 and R^2 are both butyl, R^5 is HOC(O)CH(R^6)NH-, R^6 is hydroxymethyl and R^4 is hydroxymethyl; R^3 is not hydrogen.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups. For example, " C_{1-4} alkyl" and C_{1-3} alkyl includes methyl, ethyl and propyl and

15 isopropyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is, for
20 example, an acid-addition salt of a compound of the invention which is sufficiently basic, for example, an acid-addition salt with, for example, an inorganic or organic acid, for example hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, trifluoroacetic, citric or maleic acid. In addition a suitable pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention which is sufficiently acidic is an alkali metal salt, for example a sodium or potassium salt, an alkaline
25 earth metal salt, for example a calcium or magnesium salt, an ammonium salt or a salt with an organic base which affords a physiologically-acceptable cation, for example a salt with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine, morpholine or tris-(2-hydroxyethyl)amine.

The compounds of the formula (I) may be administered in the form of a pro-drug
30 which is broken down in the human or animal body to give a compound of the formula (I). Examples of pro-drugs include *in vivo* hydrolysable esters and *in vivo* hydrolysable amides of a compound of the formula (I).

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

10 An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I) containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups
15 for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and N-(dialkylaminoethyl)-N-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

20 A suitable value for an *in vivo* hydrolysable amide of a compound of the formula (I) containing a carboxy group is, for example, a N-C₁₋₆alkyl or N,N-di-C₁₋₆alkyl amide such as N-methyl, N-ethyl, N-propyl, N,N-dimethyl, N-ethyl-N-methyl or N,N-diethyl amide.

Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (E- and Z- isomers), and it is to be understood that the invention

25 encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess IBAT inhibitory activity.

The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess IBAT inhibitory activity.

It is also to be understood that certain compounds of the formula (I) can exist in
30 solvated as well as unsolvated forms such as, for example, hydrated forms. It is to be understood that the invention encompasses all such solvated forms which possess IBAT inhibitory activity.

Specific values of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and R^6 are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R^1 and R^2 are both butyl.

5 One of R^1 and R^2 is ethyl and the other is butyl.

R^3 is hydrogen or hydroxy.

R^3 is hydrogen.

R^3 is 4-hydroxy.

10 R^4 is selected from C_{1-4} alkyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, mesylmethyl, 2-methylthioethyl, 2-methylsulphinylethyl and 2-mesyloethyl.

R^4 is selected from methyl and ethyl.

R^5 is hydroxy.

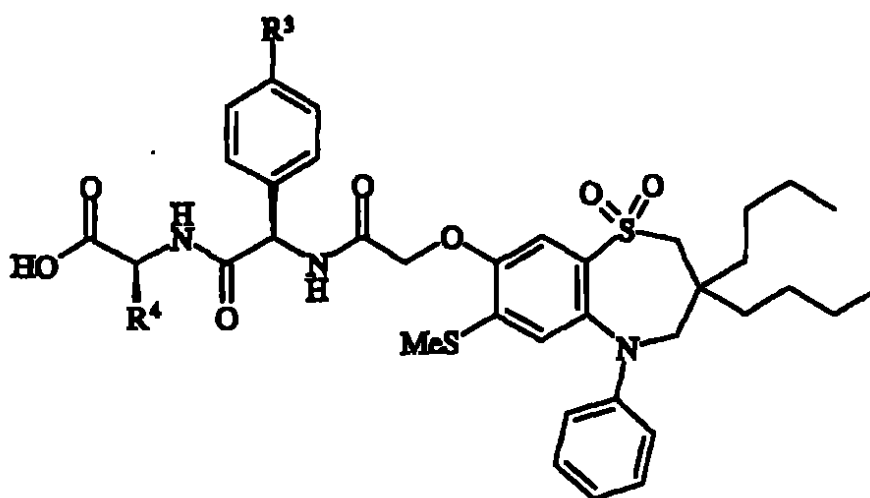
R^5 is $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$.

15 R^6 is selected from hydrogen, methyl and hydroxymethyl.

The chiral centre at $(R^5\text{C(O)})\text{C}^*(R^4)(\text{H})(\text{NHC(O)})$ is of the S configuration.

The chiral centre at $(R^5\text{C(O)})\text{C}^*(R^4)(\text{H})(\text{NHC(O)})$ is of the R configuration.

In a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) which is a compound of formula (I'):



(I')

wherein:

20 R^4 is selected from C_{1-4} alkyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, mesylmethyl, 2-methylthioethyl, 2-methylsulphinylethyl and 2-mesyloethyl and R^5 is hydroxy; or

R^4 is selected from C_{1-4} alkyl, 1-hydroxyethyl, mesylmethyl, 2-methylsulphinyloethyl and 2-mesyloethyl and R^3 is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Suitable compounds of the invention include:

- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxyethyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxypropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxybutyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-methylpropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-methylbutyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-mesyloethyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-methylsulphonylpropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-mesylpropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxyethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxypropyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxybutyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methylbutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-methylbutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methylsulphinylethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-mesyloethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-2-methoxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-methylthiopropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-mesylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

A further suitable compound of the invention is:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-methylsulphinylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-

5 1,5-benzothiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

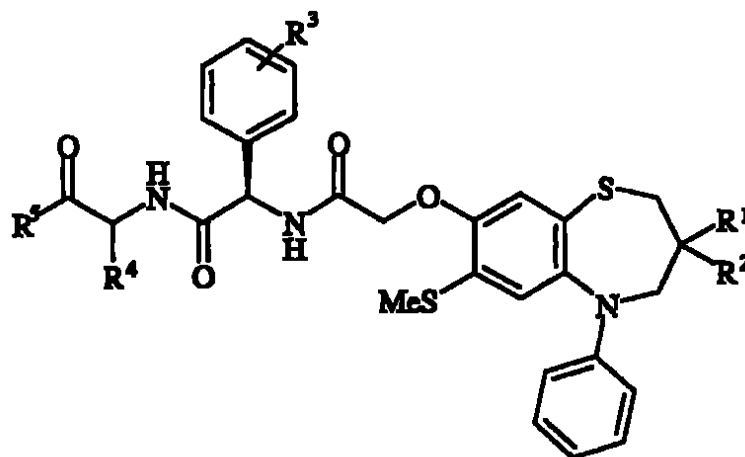
In another aspect of the invention, preferred compounds of the invention are any one of the examples or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

10 Preferred aspects of the invention are those which relate to the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as

15 defined in formula (I)) comprises of:

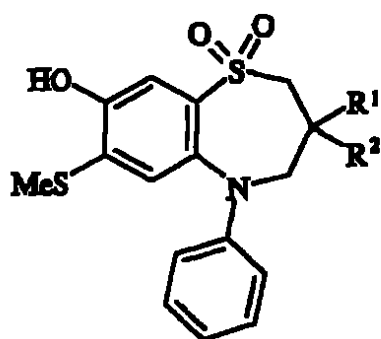
Process 1): oxidising a benzothiazepine of formula (II):



(II);

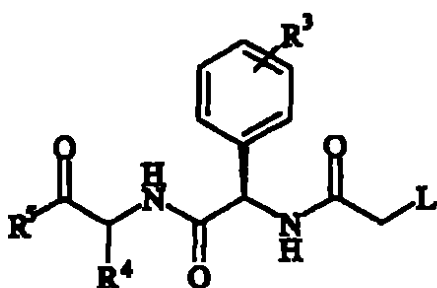
Process 2): reacting a compound of formula (III):

- 9 -



(III)

with a compound of formula (IV):

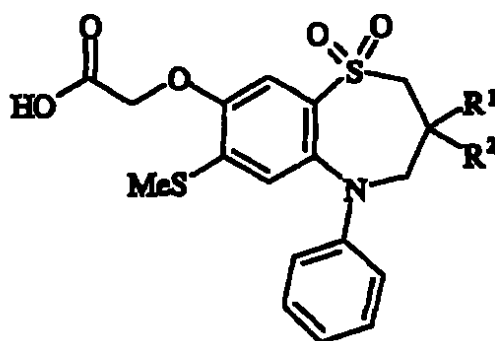


(IV)

5

wherein L is a displaceable group;

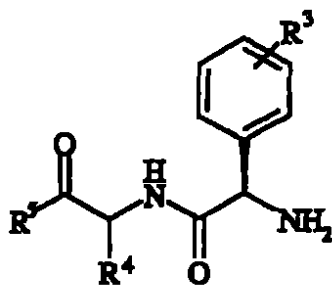
Process 3): reacting an acid of formula (V):



(V)

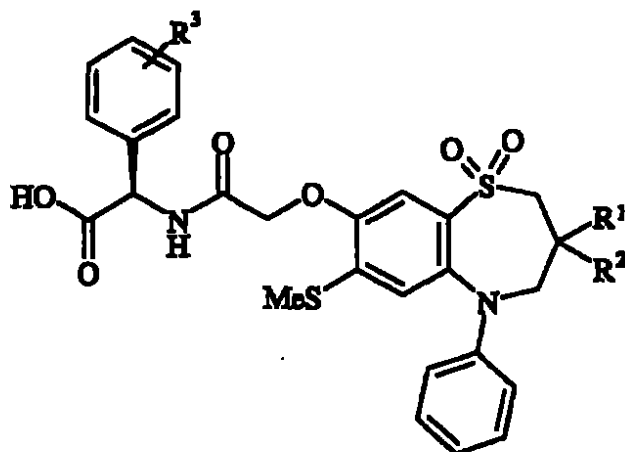
10

or an activated derivative thereof; with an amine of formula (VI):



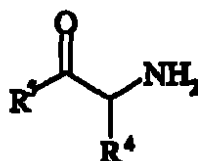
(VI);

Process 4): reacting an acid of formula (VII):



(VII)

or an activated derivative thereof; with an amine of formula (VIII):



(VIII)

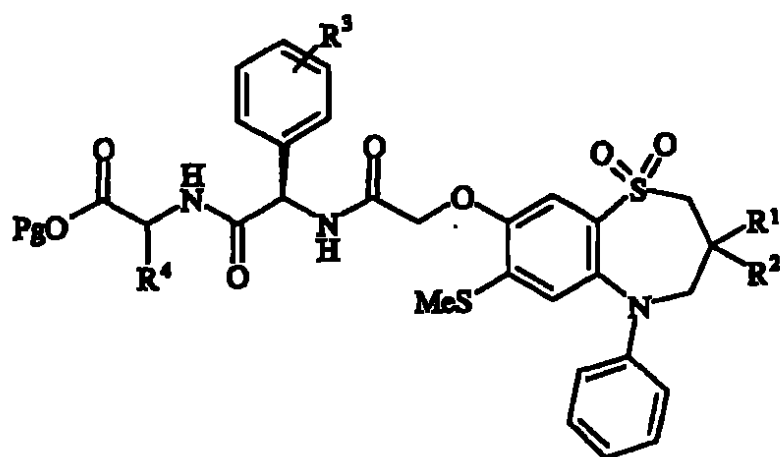
Process 5): for compounds of formula (I) wherein R⁵ is HOC(O)CH(R⁶)NH₂; reacting a

compound of formula (I) wherein R⁵ is hydroxy with an amine of formula (IX):

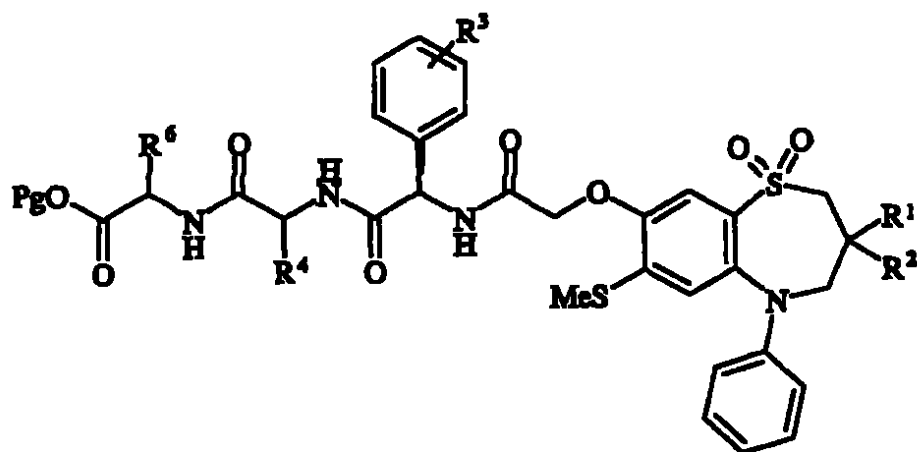


(IX)

Process 6): deprotecting a compound of formula (X) or a compound of formula (XI):



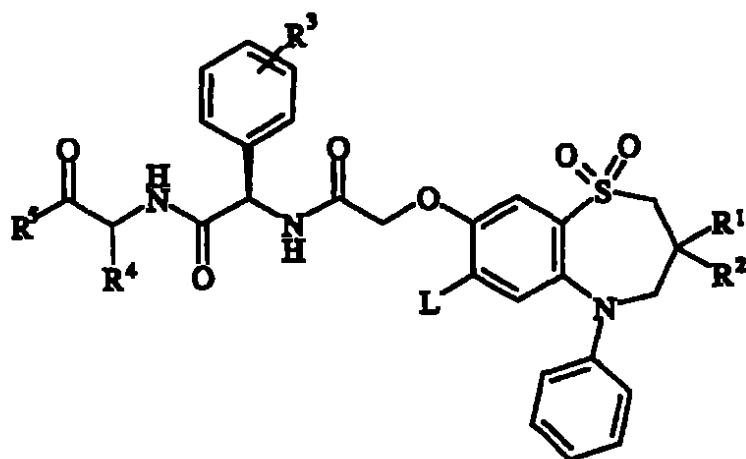
(X)



(XI)

5 wherein Pg is an acid protecting group;

Process 7) reacting a compound of formula (XII):



(XII)

wherein L is a displaceable group; with methylthiol;

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No.
CT/GB 03/02499

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 12 and 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

Continuation of Box I.2

The scope of claims 1-20, in as far as the expression prodrug is concerned, is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful International Search is impossible with regard to this expression.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.
PCT/GB 03/02499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K5/065 A61K38/05 A61P3/06 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are indicated in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 66533 A (ASTRAZENECA UK LTD ;DAHLSTROM MICHAEL (SE); ASTRAZENECA AB (SE); B) 13 September 2001 (2001-09-13) method 37 on page 53 page 2, line 5 - line 8; claims; examples 11,34	1-21
P,X	WO 02 50051 A (ASTRAZENECA UK LTD ;ASTRAZENECA AB (SE); BLONBERG DAVID (SE); STAR) 27 June 2002 (2002-06-27) page 2, line 5 - line 20; claims; examples 83-87,108,111-113	1-21
E	WO 03 061663 A (ASTRAZENECA UK LTD ;LINDQVIST ANN-MARGRET (SE); ASTRAZENECA AB (SE) 31 July 2003 (2003-07-31) claim 14	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 2003

Date of mailing of the international search report

10/11/2003

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HW Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Fuhr, C

pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

18. A composition according to claim 15 or claim 17 wherein the HMG Co-A reductase inhibitor is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

19. A composition according to claim 15 or claim 17 wherein the HMG Co-A reductase inhibitor is rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

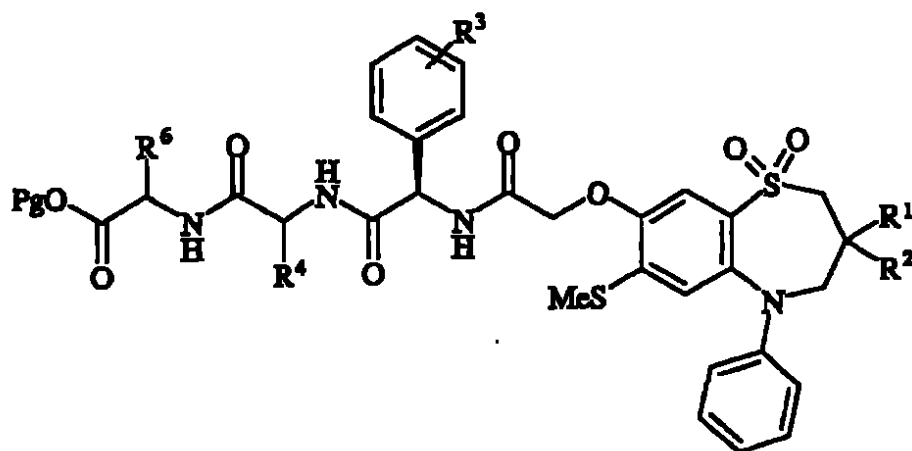
20. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 and a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

15

21. A composition according to claim 20 wherein the PPAR alpha and/or gamma agonist is (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulphonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl]propanoic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

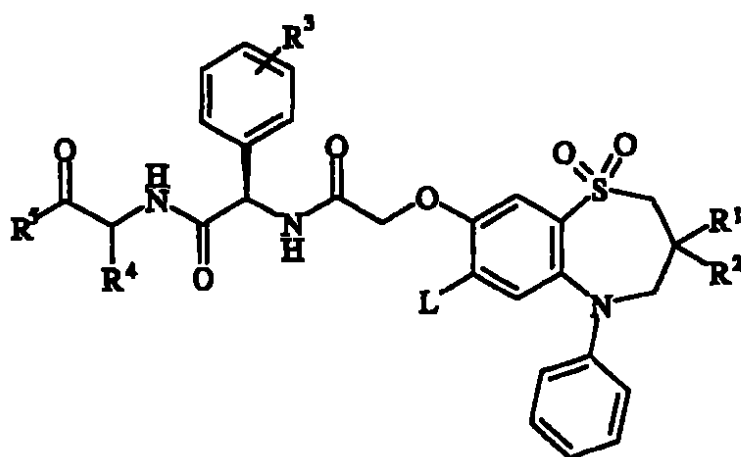
11. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 for use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.
- 5 12. The use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.
- 10 13. A method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8.
- 15 14. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8, in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.
- 20 15. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 25 16. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8, and a bile acid binder, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 30 17. A pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a



(XI)

wherein Pg is an acid protecting group;

Process 7) reacting a compound of formula (XII):



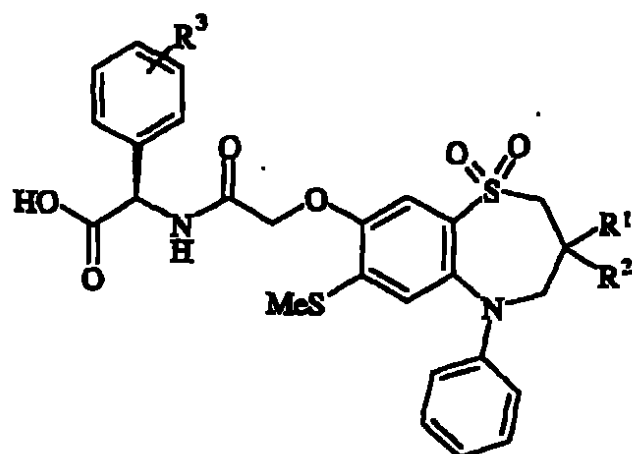
(XII)

wherein L is a displacable group; with methylthiol;

and thereafter if necessary or desirable:

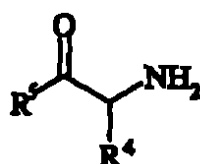
- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);
- 10 ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug.

10. A compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as claimed in any one of claims 1 to 8 for use as a
15 medicament.



(VII)

or an activated derivative thereof; with an amine of formula (VIII):



(VIII)

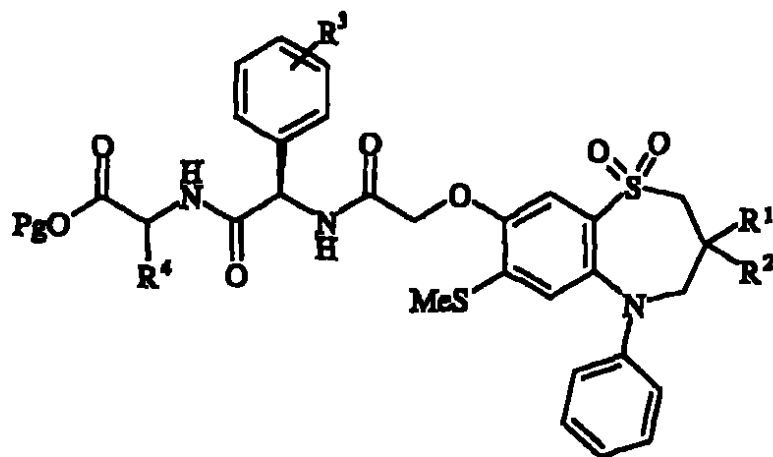
5

Process 5): for compounds of formula (I) wherein R⁵ is HOC(O)CH(R⁶)NH₂; reacting a compound of formula (I) wherein R⁵ is hydroxy with an amine of formula (IX):

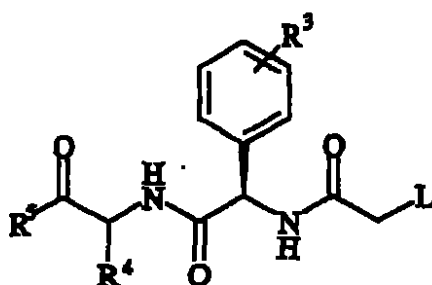


(IX)

10 *Process 6*): deprotecting a compound of formula (X) or a compound of formula (XI):



(X)

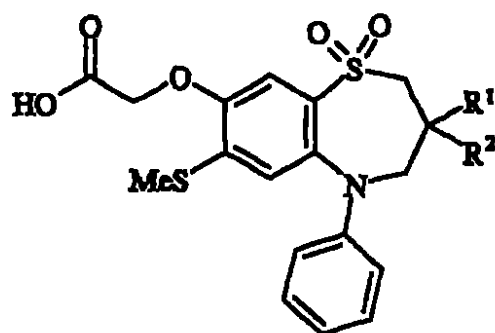


(IV)

wherein L is a displaceable group;

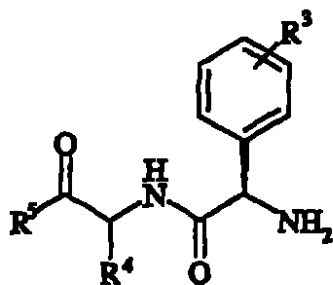
Process 3): reacting an acid of formula (V):

5



(V)

or an activated derivative thereof; with an amine of formula (VI):



(VI);

10

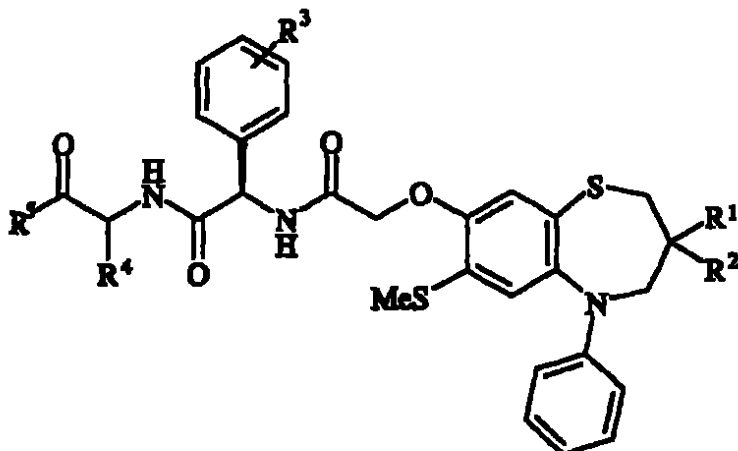
Process 4): reacting an acid of formula (VII):

mesylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

- 5 9. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

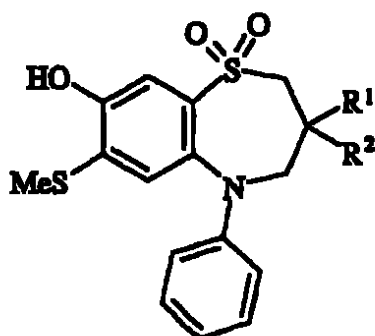
Process 1): oxidising a benzothiazepine of formula (II):



10

(U):

Process 2): reacting a compound of formula (II):



(III)

with a compound of formula (IV):

15

X/16

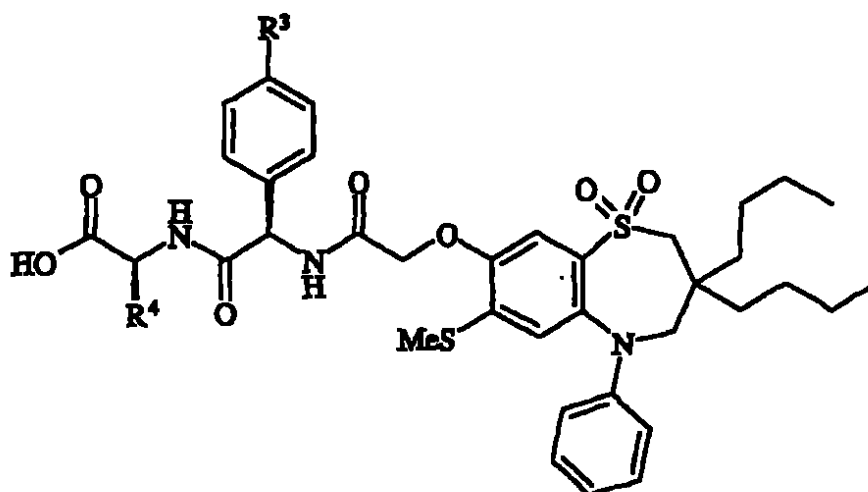
- methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-methylbutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
- 5 benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-3-methylbutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-
- 10 hydroxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-methylsulphinylethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-
- 20 1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-mesyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-2-
- 25 methoxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-3-methylthiopropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-3-methylsulphinylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[N'-((S)-1-carboxy-3-

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

8. A compound of formula (I) selected from:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxyethyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxypropyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxybutyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-methylpropyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-methylbutyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-
- 15 methylbutyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-
- 20 mesylethyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-methylsulphonylpropyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-3-
- 25 mesylpropyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxyethyl]carbamoyl}-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxypropyl]carbamoyl}-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxybutyl]carbamoyl}-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-

3. A compound of formula (I) according to claim 1 wherein one of R^1 and R^2 is ethyl and the other is butyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
4. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 3 wherein R^3 is hydrogen or hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
5. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4 wherein R^4 is selected from methyl and ethyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
6. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 5 wherein R^5 is hydroxy; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
7. A compound of formula (I'):



(I')

20 wherein:

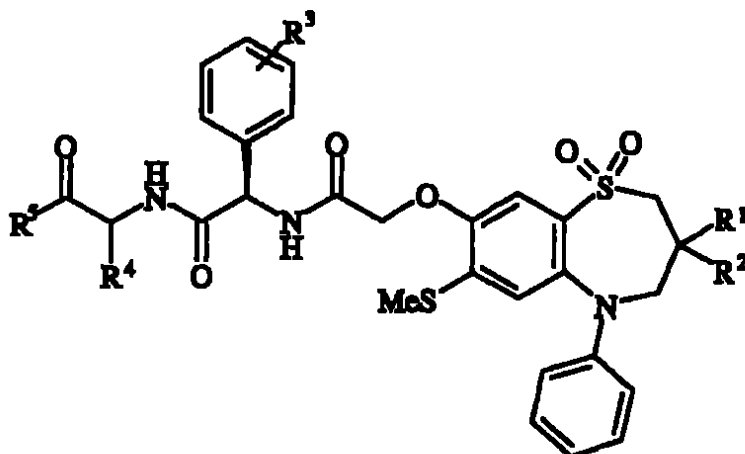
R^4 is selected from C_{1-4} alkyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, methoxymethyl, methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, mesylmethyl, 2-methylthioethyl, 2-methylsulphinylethyl and 2-mesyloethyl and R^3 is hydroxy; or

R^4 is selected from C_{1-4} alkyl, 1-hydroxyethyl, mesylmethyl, 2-methylsulphinylethyl and 2-mesyloethyl and R^3 is hydrogen;

Claims

What we claim is:

1. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

R^1 and R^2 are independently selected from C_{1-4} alkyl;

R^3 is hydrogen, hydroxy or halo;

10 R^4 is C_{1-4} alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_a wherein a is 0-2

R^5 is hydroxy or $HOC(O)CH(R^6)NH-$;

R^6 is selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl optionally substituted by hydroxy, methoxy and methylS(O)_a wherein a is 0-2;

15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; with the proviso that when R^1 and R^2 are both butyl, R^5 is hydroxy and R^4 is methylthiomethyl, methylsulphinylmethyl, 2-methylthioethyl, hydroxymethyl, methoxymethyl; R^3 is not hydrogen; and with the proviso that when R^1 and R^2 are both butyl, R^5 is $HOC(O)CH(R^6)NH-$, R^6 is hydroxymethyl and R^4 is hydroxymethyl; R^3 is not hydrogen.

20

2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 wherein R^1 and R^2 are both butyl; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Method 6**1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-phenyl-1'-methoxycarbonylmethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-
5 1,5-benzothiazepine (Method 1; 250 mg, 0.49 mmol), (R)-2-phenylglycine methyl ester
hydrochloride (120 mg, 0.60 mmol) and DIPEA (300 mg, 2.3 mmol) were dissolved in DCM
(10 ml) and the mixture was stirred for 5 min in room temperature. TBTU (210 mg, 0.65
mmol) was added and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The solvent
was evaporated under reduced pressure and the residue was placed on a column and the
10 product was eluted with DCM/EtOAc (90:10) to give the title compound 306 mg (95%).
NMR (500 MHz) 0.7-0.8 (m, 6H), 1.0-1.6 (m, 12H), 2.1 (s, 3H) 3.2 brs, 2H), 3.6-3.8 (m, 5H),
4.6 (ABq, 2H), 5.6 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9-7.5 (m, 11H), 7.9 (d, 1H).

Method 4**1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -(N'-((S)-1-(ethoxycarbonyl)ethyl)carbamoyl)benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

A solution of 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-phenyl-1'-
5 carboxymethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine (Method 5; 0.050
g, 0.078 mmol), L-alanine, ethyl ester, hydrochloride (0.012 g, 0.078 mmol) and N-
methylmorpholine (0.030 ml, 0.272 mmol) in DCM (4 ml) was stirred at ambient temperature
for 10 min after which TBTU (0.033 g, 0.103 mmol) was added. After additional 2h the
reaction mixture was transferred to a separator funnel and washed with water and brine, dried
10 over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on
silica gel (Hept:EtOAc-1:1), to give 0.048 g (83 %) of the desired product as a white solid.
NMR 0.70-0.85 (6H, m), 1.00-1.55 (18H, m), 2.10 (3H, s), 3.15 (2H, s), 3.70 (2H, brs), 4.05-
4.25 (2H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 6.30-6.45 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.95-
7.10 (3H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 8.05 (1H, d).

15

Method 5**1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-phenyl-1'-
carboxymethyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)-1'-phenyl-1'-methoxycarbonyl
20 methyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine (Method 6; 300 mg, 0.46
mmol) was dissolved in methanol (5 ml). NaOH (100 mg in 0.2 ml water) was added to the
solution and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Acetic acid (0.3 ml) was
added. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was extracted with
DCM/water. The DCM layer was separated, dried and evaporated under reduced pressure to
25 give the title compound 270 mg (92%). NMR (500 MHz) 0.7-0.8 (m, 6H), 1.0-1.6 (m, 12H),
2.1 (s, 3H) 3.2 (brs, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 5.6 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9-7.5 (m,
11H), 7.8 (d, 1H).

19
B**Method 2****1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-ethoxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

To a suspension of 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-
5 tetrahydro-1,5-benzothiazepine (Method 3; 12.85 g, 28.71 mmol) in MeCN (150 ml) was
added ethyl bromoacetate (3.85 ml, 34.6 mmol), tetrabutylammonium bromide (0.925 g,
2.869 mmol) and sodium carbonate (12.85 g, 121.2 mmol). The mixture was heated under
reflux for 5 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was
partitioned between DCM and 0.5 M HCl. The organic layer was washed with brine, dried
10 (MgSO₄) and concentrated. Chromatography using DCM/EtOAc (9:1) as eluent gave the
desired product (15.45 g) as a tan oil. NMR 0.70-0.85 (m, 6H), 1.00-1.55 (m, 15H), 2.15 (s,
3H), 3.10 (s, 2H), 3.70 (brs, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.90-7.30 (m, 6H).

Method 3**1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

To 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-bromo-8-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
benzothiazepine (synthesised by the of WO9616051 for the corresponding 3-butyl-3-ethyl
analogue; 40 mg, 0.08 mmol) was added DMF (2 ml), sodium methanethiolate (60 mg, 0.85
20 mmol) and sodium borohydride (60 mg, 1.6 mmol). The reaction was run overnight at 60°C.
Additional sodium borohydride (60 mg, 1.6 mmol) and sodium methanethiolate (60 mg, 0.85
mmol) was added and the temperature was raised to 120°C. The reaction heated at this
temperature for 4 hours and then cooled to room temperature. Then acetic acid was added
under a flow of nitrogen, through sodium hypochlorite overnight. Water and EtOAc was
25 added and the aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The combined organic
phases were washed with HCl (1M), dried and concentrated under reduced pressure. The
residue was then purified by flash chromatography [EtOAc : heptane, 1:4] to give the title
compound 0.34 g (93%). NMR 0.7-0.9 (m, 6H), 1.0-1.6 (m, 12H), 2.2 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 3.4
(s, 2H), 3.7 (brs, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H).

Example 2**1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -[N'-((S)-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

To a solution of 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -{N'-[(S)-1-(ethoxycarbonyl)ethyl] carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine (Method 4; 0.042 g, 0.057 mmol) in EtOH (6 ml, 95 %) was added a solution of NaOH (0.153 g, 0.250 mmol) in water (0.3 ml) and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction was quenched with AcOH (0.04ml), concentrated and partitioned between EtOAc and water. The organic phase was concentrated and the residue was purified by preparative HPLC using a gradient of 40-60% MeCN in 0.1M ammonium acetate buffer as eluent. The desired compound was obtained in 0.024 g (59 %) as a white solid. NMR (CD₃OD): 0.70-0.90 (6H, m), 1.00-1.60 (15H, m), 2.10 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.75 (2H, brs), 4.25-4.40 (1H, m), 4.60-4.80 (2H, m), 5.60 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.90-7.50 (11H, m).

15 Preparation of Starting Materials

The starting materials for the Examples above are either commercially available or are readily prepared by standard methods from known materials. For example, the following reactions are an illustration, but not a limitation, of some of the starting materials used in the above reactions.

20

Method 1**1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-carboxymethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine**

A solution of NaOH (4.67 g, 116 mmol) in water (10 ml) was added to a solution of 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-ethoxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine (Method 2; 15.45 g, 28.71 mmol) in EtOH (160 ml). The solution was stirred for 30 min at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between EtOAc and 1.0 M HCl. The aqueous layer was extracted twice more with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine and concentrated to give the title compound (14.28 g, 98 %) as a white powder. NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.65-0.80 (m, 6H), 0.90-1.50 (m, 12H), 2.20 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.65 (brs, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.80-7.30 (m, 6H), 13.20 (s, 1H).

(Akzo Nobel); MeCN and de-ionised water 10 mM ammonium acetate as mobile phases, with suitable composition;

(vii) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), HPLC, infra-red (IR), MS or NMR analysis;

5 (viii) where solutions were dried sodium sulphate was the drying agent;

(ix) the following abbreviations may be used hereinbefore or hereinafter:-

DCM	dichloromethane;
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;
TBTU	O-Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate;
10 EtOAc	ethyl acetate;
MeCN	acetonitrile;
DIPEA	di-isopropylethylamine; and
THF	tetrahydrofuran.

15 Example 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-1(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxypropyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-((*R*)- α -carboxy-4-hydroxybenzyl) carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine (Example 2 WO02/50051; 50
20 mg, 0.076 mmol), *tert*-butyl (2*S*)-2-aminobutanoate hydrochloride (20 mg, 0.102 mmol) and *N*-methylmorpholine were dissolved in DCM (1.0 ml). The mixture was stirred for 5 min at room temperature. TBTU (30 mg, 0.093 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue
25 was dissolved in concentrated formic acid (1.0 ml). The mixture was heated to 50°C and kept for 2 hours at this temperature. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using MeCN/ammonium acetate buffer (50:50) as eluent. 30 mg (53%) of the title compound was obtained. NMR (DMSO-*d*₆): 0.6-0.8 (m, 9H), 0.9-1.7 (m, 14H), 2.16 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.6-3.8 (bra, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.75 (q (AB), 2H), 5.51 (d, 1H), 6.65-7.30 (m, 11H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.3-9.4 (brs, 1H).

compound of formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In the above other pharmaceutical composition, process, method, use and medicament manufacture features, the alternative and preferred embodiments of the compounds of the invention described herein also apply.

Examples

The invention will now be illustrated in the following non limiting examples, in which standard techniques known to the skilled chemist and techniques analogous to those described in these examples may be used where appropriate, and in which, unless otherwise stated:

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation in vacuo and work up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;
- (ii) all reactions were carried out under an inert atmosphere at ambient temperature, typically in the range 18-25°C, with solvents of HPLC grade under anhydrous conditions, unless otherwise stated;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) was performed on Silica gel 40-63 µm (Merck);
- (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- (v) the structures of the end products of the formula (I) were generally confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; magnetic resonance chemical shift values were measured in deuterated CDCl₃ (unless otherwise stated) on the delta scale (ppm downfield from tetramethylsilane); proton data is quoted unless otherwise stated; spectra were recorded on a Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz or on Varian Inova-500 MHz spectrometer unless otherwise stated data was recorded at 400 MHz; and peak multiplicities are shown as follows:
- s, singlet; d, doublet; dd, double doublet; t, triplet; tt, triple triplet; q, quartet; tq, triple quartet; m, multiplet; br, broad; ABq, AB quartet; ABd, AB doublet, ABdd, AB doublet of doublets; dABq, doublet of AB quartets; LCMS were recorded on a Waters ZMD, LC column xTerra MS C₈(Waters), detection with a HP 1100 MS-detector diode array equipped; mass spectra (MS) (loop) were recorded on VG Platform II (Fisons Instruments) with a HP-1100 MS-detector diode array equipped; unless otherwise stated the mass ion quoted is (M⁺); unless further details are specified in the text, analytical high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C₈, 7 µm,

inhibitory activity when tested in the above referenced *in vitro* test assay and are thus claimed as a further feature of the invention.

Thus in a further feature of the invention, there is provided a compound of formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore according to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

10 According to an additional aspect of the present invention there is provided a compound of the formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore for use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.

Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the 15 formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use 20 in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

25 According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (X) or (XI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

30 According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, are also useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of IBAT in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

Many of the intermediates described herein are novel and are thus provided as a further feature of the invention. For example compounds of formula (X) and (XI) show IBAT

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, glycopril, hemorphan-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, 5 quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat. Preferred ACE inhibitors for use in the present invention are ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril and enalaprilat. More preferred ACE inhibitors for uses in the present invention are ramipril and 10 ramiprilat.

Preferred angiotensin II antagonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof for use in combination with a compound of formula (I) include, but are not limited to, compounds: candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin 15 II antagonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof for use in the present invention are candesartan and candesartan cilexetil.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, 20 solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular 25 the compounds described in the patent applications listed on page 634) and J Med Chem, 2000, 43, 527 which are all incorporated herein by reference. Particularly a PPAR alpha and/or gamma agonist refers to WY-14643, clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, GW 9578, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, eglitazone, proglitazone, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 and GW 2433. 30 Particularly a PPAR alpha and/or gamma agonist refers to (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulphonyloxyphenyl)ethoxy)phenyl]propanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof. Additional suitable PPAR alpha and/or gamma agonists are NN622/Ragaglitazar and BMS 298585.

- 23
- 5
- > a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor, for example those referenced and described in WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference;
 - > a cholesterol absorption antagonist for example azetidinones such as SCH 58235 and those described in US 5,767,115 which are incorporated herein by reference;
 - > a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor for example those described in Science, 282, 751-54, 1998 which are incorporated herein by reference;
 - > a fibric acid derivative; for example clofibrate, gemfibrozil, fenofibrate, ciprofibrate and bezafibrate;
 - 10 > a nicotinic acid derivative, for example, nicotinic acid (niacin), acipimox and niceritrol;
 - > a phytosterol compound for example stapols;
 - > probucol;
 - > an anti-obesity compound for example orlistat (EP 129,748) and sibutramine (GB 15 2,184,122 and US 4,929,629);
 - > an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, a diuretic or a vasodilator;
 - 20 > insulin;
 - > sulphonylureas including glibenclamide, tolbutamide;
 - > metformin; and/or
 - > acarbose;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,

- 25 optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Particular ACE inhibitors or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof, including active metabolites, which can be used in combination with a compound of formula (I) include but are not limited to, the following

30 compounds: alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoyleaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril

of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula
5 (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a
10 warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the
15 simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of a bile acid binder, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula
20 (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable excipient, with the
25 simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of a bile acid binder, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound
30 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:

- b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
c) a bile acid binder, in a third unit dosage form; and
d) container means for containing said first, second and third dosage forms.

5 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

10 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound
15 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder, in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

20 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

25 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, a bile acid binder, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound
30 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder, in the manufacture

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) a bile acid binder, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

5 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate
- 10 of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form;
- c) a bile acid binder, in a third unit dosage form; and
- d) container means for containing said first, second and third dosage forms.

 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 15 a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- 20 c) container means for containing said first and second dosage forms.

 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a
- 25 first unit dosage form;
- b) a bile acid binder, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 30 a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;

inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a bile acid binder.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof and a bile acid binder.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a
5 prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in simultaneous, sequential or separate administration with a bile acid binder.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of
10 treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate,
15 solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a
20 prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a bile acid binder.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound
25 of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in simultaneous, sequential or separate administration with a bile acid binder.

30 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an HMG Co-A reductase

26.
J

solvate of such a salt or a prodrug thereof. A preferable particular statin is rosuvastatin calcium salt.

In an additional aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof may be administered in association with an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and/or a bile acid binder thereby avoiding a possible risk of excess of bile acids in colon caused by the inhibition of the ileal bile acid transport system. An excess of bile acids in the visceral contents may cause diarrhoea. Thus, the present invention also provides a treatment of a possible side effect such as diarrhoea in patients during therapy comprising the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

An HMG CoA-reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof will by its action decrease the endogenous cholesterol available for the bile acid synthesis and have an additive effect in combination with the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof on lipid lowering.

Suitable bile acid binders for such a combination therapy are resins, such as cholestyramine and cholestipol. One advantage is that the dose of bile acid binder might be kept lower than the therapeutic dose for treatment of cholesterolaemia in single treatment comprising solely a bile acid binder. By a low dose of bile acid binder any possible side effects caused by poor tolerance of the patient to the therapeutic dose could also be avoided.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with a bile acid binder.

There is evidence that an IBAT inhibitor might potentially be useful in the treatment and/or prevention of gallstones. According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating and / or preventing gallstones in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal
5 an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

The size of the dose required for the therapeutic or prophylactic treatment will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated. A unit dose in the range, for example, 1-100 mg/kg,
10 preferably 1-50 mg/kg is envisaged.

The IBAT inhibitory activity defined hereinbefore may be applied as a sole therapy or may involve, in addition to a compound of the invention, one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. According to this
15 aspect of the invention there is provided a pharmaceutical product comprising a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore and an additional IBAT inhibitory substance as defined hereinbefore and an additional hypolipidaemic agent for the conjoint treatment of hyperlipidaemia.

20 In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with an HMG Co-A reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable HMG Co-A reductase inhibitors, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are
25 statins well known in the art. Particular statins are fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, dalvastatin, mevastatin and (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulphonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid (rosuvastatin), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A particular statin is atorvastatin, or a
30 pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A further particular statin is (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulphonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid (rosuvastatin), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate,

compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia and hypoalphalipoproteinemia (low HDL) in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating different clinical conditions such as atherosclerosis, arteriosclerosis, arrhythmia, hyper-thrombotic conditions, vascular dysfunction, endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart diseases, cardiovascular diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, inflammation of cardiovascular tissues such as heart, valves, vasculature, arteries and veins, aneurisms, stenosis, restenosis, vascular plaques, vascular fatty streaks, leukocytes, monocytes and/or macrophage infiltration, intimal thickening, medial thinning, infectious and surgical trauma and vascular thrombosis, stroke and transient ischaemic attacks in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method of treating atherosclerosis, coronary heart diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

- 5 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia
10 (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia and hypoalphalipoproteinemia (low HDL) in a warm-blooded animal, such as man.

- According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a
15 prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of different clinical conditions such as atherosclerosis, arteriosclerosis, arrhythmia, hyper-thrombotic conditions, vascular dysfunction, endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart diseases, cardiovascular diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, inflammation of cardiovascular tissues such as heart, valves,
20 vasculature, arteries and veins, aneurisms, stenosis, restenosis, vascular plaques, vascular fatty streaks, leukocytes, monocytes and/or macrophage infiltration, intimal thickening, medial thinning, infectious and surgical trauma and vascular thrombosis, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man.

- According to another feature of the invention there is provided the use of a compound
25 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the treatment of atherosclerosis, coronary heart diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man.

- 30 According to a further feature of this aspect of the invention there is provided a method for producing an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a

28
2

intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients.

- 5 The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 5-5000 mg per square meter body area of the animal, i.e. approximately 0.1-100 mg/kg or 0.01-50 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. In another aspect of the invention the compound of formula (I),
- 10 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range 0.001- 20 mg /kg or 0.1 - 200 mg /day, particularly 1 -20 mg/day to provide a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg is employed. In
- 15 another aspect a daily dose in the range of 0.02-20 mg/kg is employed. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

- According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of
- 20 the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore for use in a method of prophylactic or therapeutic treatment of a warm-blooded animal, such as man.

- We have found that the compounds defined in the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, are
- 25 effective IBAT inhibitors, and accordingly have value in the treatment of disease states associated with hyperlipidaemic conditions.

- Thus according to this aspect of the invention there is provided a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore for use as a medicament.

- 30 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of an IBAT inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by
5 treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl
10 group such as an alkanoyl or an aroyl group may be removed, for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an arylmethyl group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group,
15 for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

20 The protecting groups may be removed at any convenient stage in the synthesis using conventional techniques well known in the chemical art.

As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess IBAT inhibitory activity. These properties may be assessed, for example, using an *in vitro* test assay for studying the effect on bile acid uptake in IBAT-transfected cells (Smith L., Price-Jones M.
25 J., Hugnes K. T. and Jones N. R. A.; J Biomolecular Screening, 3, 227-230) or *in vivo* by studying the effect on radiolabelled bile acid absorption in mice/rats (Lewis M. C., Bricaddy L. E. and Root C., J., J Lip Res 1995, 36, 1098-1105).

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable
30 salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular,

It will be appreciated that certain of the various ring substituents in the compounds of the present invention may be introduced by standard aromatic substitution reactions or generated by conventional functional group modifications either prior to or immediately following the processes mentioned above, and as such are included in the process aspect of the invention. Such reactions and modifications include, for example, introduction of a substituent by means of an aromatic substitution reaction, reduction of substituents, alkylation of substituents and oxidation of substituents. The reagents and reaction conditions for such procedures are well known in the chemical art. Particular examples of aromatic substitution reactions include the introduction of a nitro group using concentrated nitric acid, the introduction of an acyl group using, for example, an acyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; the introduction of an alkyl group using an alkyl halide and Lewis acid (such as aluminium trichloride) under Friedel Crafts conditions; and the introduction of a halogeno group. Particular examples of modifications include the reduction of a nitro group to an amino group by for example, catalytic hydrogenation with a nickel catalyst or treatment with iron in the presence of hydrochloric acid with heating; oxidation of alkylthio to alkylsulphinyl or alkylsulphonyl.

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an

Compounds of formula (III) may be prepared by oxidising a compound of formula (IIg) using the conditions outlined in *Process 1*).

Compounds of formula (IV) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

5 *Process 3*), *Process 4* and *Process 5*): Acids and amines may be coupled together in the presence of a suitable coupling reagent. Standard peptide coupling reagents known in the art can be employed as suitable coupling reagents, or for example carbonyldiimidazole and dicyclohexyl-carbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as dimethylaminopyridine or 4-pyrrolidinopyridine, optionally in the presence of a base for
10 example triethylamine, pyridine, or 2,6-di-*alkyl*-pyridines such as 2,6-lutidine or 2,6-di-*tert*-butylpyridine. Suitable solvents include dimethylacetamide, dichloromethane, benzene, tetrahydrofuran and DMF. The coupling reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

Suitable activated acid derivatives include acid halides, for example acid chlorides,
15 and active esters, for example pentafluorophenyl esters. The reaction of these types of compounds with amines is well known in the art, for example they may be reacted in the presence of a base, such as those described above, and in a suitable solvent, such as those described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

20 Compounds of formula (V) or (VII) may be prepared according to Scheme 1 using the appropriate replacement for the compound of formula (IV).

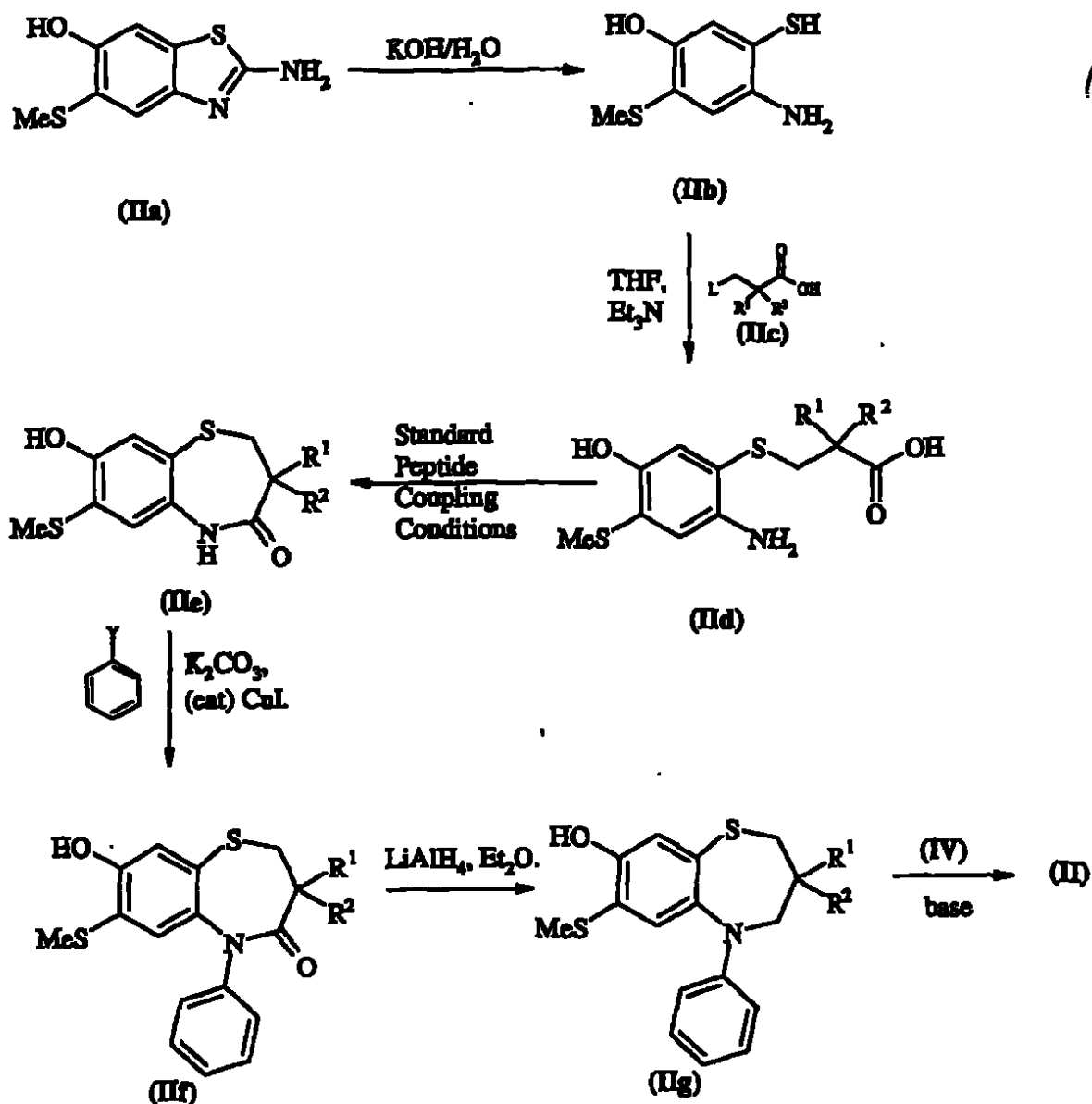
Amines of formula (VI), (VIII) and (IX) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.
Process 6): Protected acids of formula (IX) or (XI) may be deprotected under standard

25 conditions such as those described below.

Protected acids of formula (X) or (XI) may be prepared by any of the procedures above with the appropriate modifications.

Process 7): Compounds of formula (XII) may be reacted with methylthiol in the presence of base, for example an inorganic base such as sodium carbonate or an organic base such as
30 Hunigs base, in the presence of a suitable solvent such as DMF or THF at a temperature in the range of 0°C to reflux.

Compounds of formula (XII) may be prepared by any of the procedures above with the appropriate modifications.



Scheme 1

wherein L is a displaceable group as defined above, and Y is a displaceable group, for example halo.

- 5 Compounds of formula (IIa) and (IIc) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process 2): Alcohols of formula (III) may be reacted with compounds of formula (IV) in the presence of a base for example an inorganic base such as sodium carbonate, or an organic base such as Hunigs base, in the presence of a suitable solvent such as MeCN,

- 10 dichloromethane or tetrahydrofuran at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably at or near reflux.

and thereafter if necessary or desirable:

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (II);
- ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug.

5 L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halogeno or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

Pg is an acid protecting group, suitable values for Pg are given below as carboxy protecting groups. Preferably Pg is C₁₋₄alkyl.

10 Specific reaction conditions for the above reactions are as follows.

Process 1): Benzothiazepines of formula (II) may be oxidised under standard sulphur oxidation conditions; for example using hydrogen peroxide and trifluoroacetic acid at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably at or near room temperature.

Compounds of formula (II) may be prepared according to Scheme I.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Internat
Application No
PCT /GB03/02499

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0166533	A	13-09-2001	AU 3755601 A	17-09-2001
			BR 0109011 A	03-06-2003
			CA 2401055 A1	13-09-2001
			CN 1416425 T	07-05-2003
			EP 1263747 A1	11-12-2002
			WO 0166533 A1	13-09-2001
			JP 2003525933 T	02-09-2003
			NO 20024217 A	09-10-2002
			US 2003166927 A1	04-09-2003
WO 0250051	A	27-06-2002	AU 2222802 A	01-07-2002
			CA 2431461 A1	27-06-2002
			CZ 20031717 A3	17-09-2003
			EE 200300307 A	15-10-2003
			EP 1345918 A1	24-09-2003
			WO 0250051 A1	27-06-2002
			NO 20032829 A	15-08-2003
WO 03061663	A	31-07-2003	WO 03061663 A1	31-07-2003

22



(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/106482 A1

- (61) **Clasificación Internacional de Patentes⁷:** C07K 5/085, A81K 38/05, A81P 3/06, 9/10

(21) **No. Solicitud Internacional:** PCT/SB03/02499

(22) **Fecha de Presentación Internacional:** 10 de junio de 2003 (10.06.2003)

(25) **Idioma de Presentación:** Inglés

(26) **Idioma de Publicación:** Inglés

(30) **Datos relativos a la Prioridad:** 0213669.5 14 de junio de 2002 (14.06.2002) GB

(71) **Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US):** ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertälje, S-151 85 (SE).

(71) **Solicitante (para MG únicamente):** ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) **Inventores, e**

(75) **Inventores/Solicitantes (para US únicamente):** STARKE, Ingemar [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan [FVSE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). ALENFALK, Suzanne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SKJARET, Tore [NO/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LEMURELL, Mallin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) **Agente:** ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(81) **Países designados (nacionales):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Países designados (regionales):** Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

 - con informe internacional de búsqueda
 - antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volver a publicar en el caso de recibo de modificaciones

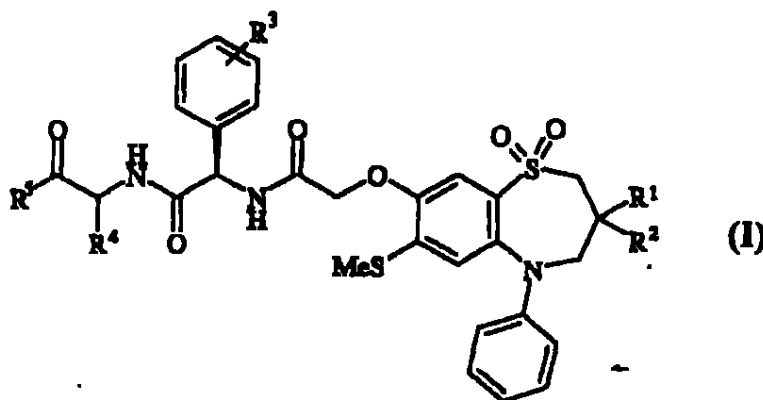
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

Publicado:

- con informe internacional de búsquedas
- antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Gula sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE PÉPTIDOS QUE COMPRENDEN EL GRUPO TIAZEPINA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES HIPERLIPIDÉMICAS



(57) Extracto: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I): (en donde grupos variables son como se define allí) sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos y su uso como inhibidores del transporte de ácido bilir en el león (IBAT) para el tratamiento de hiperlipidemia. Asimismo se describen procesos para su manufactura y composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 03/106482 A1



DERIVADOS DE PÉPTIDOS QUE COMPRENDEN EL GRUPO
TIAZEPINA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES
HIPERLIPIDÉMICAS

Esta invención se refiere a derivados de benzotiazepina, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos. Estas benzotiazepinas poseen actividad inhibidora de transporte de ácido biliar en el ileon (IBAT) y, en consecuencia, son de utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas y son útiles en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre. La invención se refiere igualmente a procesos para la manufactura de dichos derivados de benzotiazepina, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de medicamentos para inhibir IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Es bien conocido que las afecciones hiperlipidémicas asociadas con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) son los principales riesgos de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular (por ejemplo, "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. *et al*, Circulation 1999, 100, 1930-1938 y "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association" Grundy S., Benjamin I., Burke G., *et al*; Circulation, 1999, 100, 1134-46). Se ha descubierto que interferir la circulación de ácidos biliares en el lumen de los tractos intestinales reduce el nivel de colesterol. Terapias previas establecidas para reducir la concentración de colesterol incluyen, por ejemplo, tratamiento con inhibidores de HMG-CoA reductasa, preferiblemente estatinas tales como simvastatina y fluvastatina, o tratamiento con secuestrantes de ácidos biliares, tales como resinas. Secuestrantes frecuentemente usados de ácidos biliares son, por ejemplo, colestiramina y colestipol. Una terapia recientemente propuesta ("Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the

34
✓

Post Statin Era" Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinion on lipidology, 1999, 10, 269-74) involucra el tratamiento con sustancias con un efecto inhibidor IBAT.

La reabsorción de ácido biliar del tubo digestivo es un proceso fisiológico normal, que tiene lugar principalmente en el íleon por el mecanismo IBAT. Inhibidores de IBAT pueden usarse en el tratamiento de hipercolesterolemia (véase por ejemplo "Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hipocolesterolaemic properties", Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255-287). En consecuencia, compuestos apropiados que tienen tal actividad inhibidora IBAT son igualmente útiles en el tratamiento de afecciones hiperlipídicas. Los compuestos que poseen tal actividad inhibidora IBAT se han descrito, véase por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/38182, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/50051, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286 y EP 0 864 582.

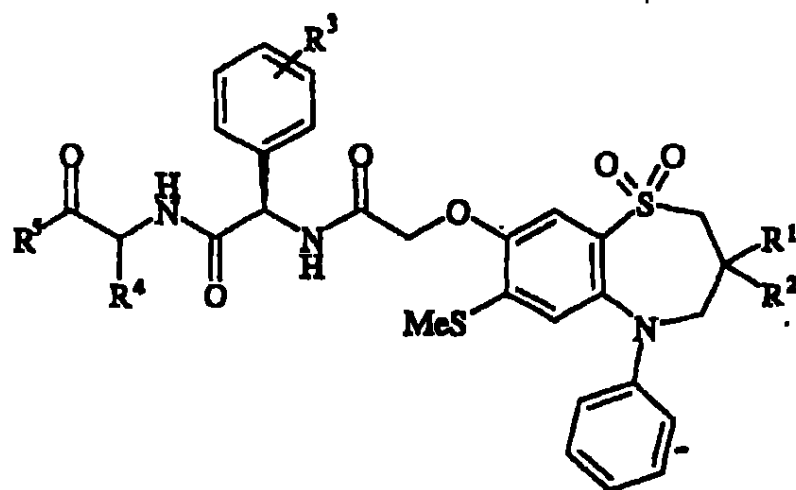
Un aspecto adicional de esta invención se refiere al tratamiento de afecciones dislipídicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alta), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alta), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL baja).~ Adicionalmente, se espera que estos compuestos sean útiles en la prevención y tratamiento de diferentes afecciones clínicas tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, afecciones hipertrombóticas, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto del miocardio, angina pectoris, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como

35
27

corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías adiposas vasculares, leucocitos, monocitos y/o infiltración de macrófagos, engrosamiento de la capa íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos compuestos de benzotiazepina inhiben sorprendentemente IBAT. Se espera que tales propiedades sean útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.

En consecuencia, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo;

R³ es hidrógeno, hidroxilo o halo;

R⁴ es C₁₋₄alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo, metoxi y metilS(O)_a en donde a es 0-2

R⁵ es hidroxilo ó HOC(O)CH(R⁶)NH-;

R⁶ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₃alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo, metoxi y metilS(O)_a en donde a es 0-2;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; con la condición que cuando R¹ y R² son ambos butilo, R⁵ es hidroxilo y R⁴ es metiltiometo, metilsulfinilmetilo, 2-metiltioetilo,

hidroximetilo, metoximetilo; R^3 no es hidrógeno; y con la condición que cuando R^1 y R^2 son ambos butilo, R^3 es $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$, R^6 es hidroximetilo y R^4 es hidroximetilo; R^3 no es hidrógeno.

En esta especificación el término "alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta y ramificada. Por ejemplo, " C_{1-4} alquilo" y C_{1-3} alquilo incluye metilo, etilo y propilo e isopropilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como 'propilo' son específicas de la versión de cadena ramificada únicamente, y referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como 'isopropilo' son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención similar se aplica a otros radicales. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención, que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico. Adicionalmente, una sal apropiada, farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención, que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo su sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo su sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o su sal con una base orgánica que suministre un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo su sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en la forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para producir un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de profármacos incluyen ésteres hidrolizables *in vivo* y amidas hidrolizables *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I).

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxi o hidroxi es, por ejemplo, un éster

36
Z

farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original o alcohol. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen C₁₋₆alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetil ésteres por ejemplo pivaloiloximetilo, itálidil ésteres, C₃₋₆cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquil ésteres por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y C₁₋₆alcoxycarboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I), u otros compuestos divulgados aquí, que contienen un grupo hidroxil incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados los cuales, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para producir el grupo hidroxil original. Ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de éster hidrolizable *in vivo* para hidroxil incluyen alcanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxycarbonilo (para producir ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoilo y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo (para producir carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino y piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno del anillo mediante un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo benzoilo.

Un valor apropiado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I) que contiene un grupo carboxil es, por ejemplo, una *N*-C₁₋₆alquil o *N,N*-di-C₁₋₆alquil amida tal como *N*-metil, *N*-etil, *N*-propil, *N*-dimetil, *N*-etil-*N*-metil o *N,N*-dietil amida.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isométricos geométricos (*E*- y *Z*-isómeros), y hay que entender que la invención abarca todos aquellos isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos que poseen actividad inhibidora IBAT.

27/30

La invención se relaciona con cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora IBAT.

Hay que entender igualmente que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que invención comprende todas aquellas formas solvatadas que poseen actividad inhibidora IBAT.

Valores específicos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como sigue. Tales valores pueden emplearse donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más adelante en el texto.

R^1 y R^2 son ambos butilo.

Uno de R^1 y R^2 es etilo y el otro es butilo.

R^3 es hidrógeno o hidroxilo.

R^3 es hidrógeno.

R^3 es 4-hidroxilo.

R^4 se selecciona de C_{1-4} alquilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metoximetilo, metiltiommetilo, metilsulfinilmetilo, mesilmetilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfiniletilo y 2-mesiletilo.

R^4 se selecciona de metilo y etilo.

R^5 es hidroxilo.

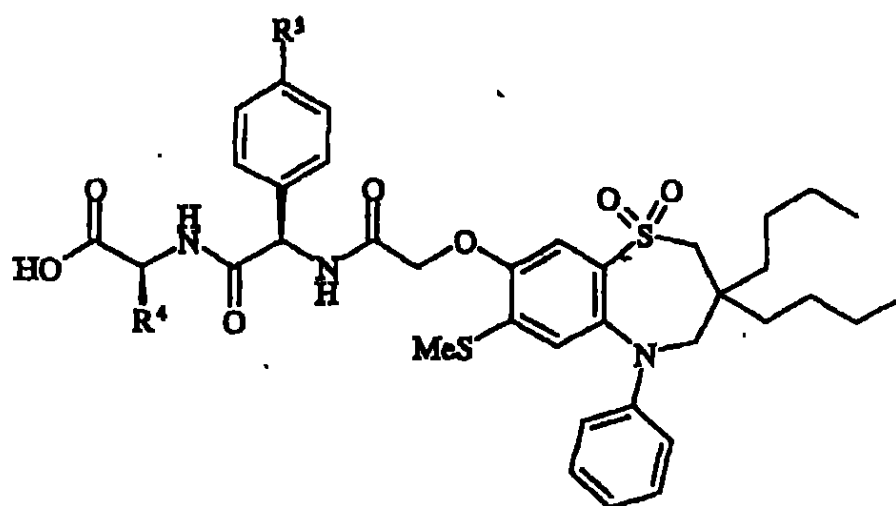
R^5 es $HOC(O)CH(R^6)NH-$.

R^6 se selecciona de hidrógeno, metilo e hidroximetilo.

El centro quiral en $(R^5C(O))C^*(R^4)(H)(NHC(O))$ es de la configuración S.

El centro quiral en $(R^5C(O))C^*(R^4)(H)(NHC(O))$ es de la configuración R.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) que es un compuesto de fórmula (I'):



(I')

en donde:

R⁴ se selecciona de C₁₋₄alquilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometilo, metilsulfinilmetilo, mesilmetilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfiniletilo y 2-mesiletilo y R³ es hidroxilo; o

R⁴ se selecciona de C₁₋₄alquilo, 1-hidroxietilo, mesilmetilo, 2-metilsulfinietilo y 2-mesietilo y R³ es hidrógeno;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Compuestos apropiados de la invención incluyen:

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-1,5-benzotiazepina;

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-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metil-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-carboxibutil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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-1,5-benzotiazepina;

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

90
J

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

91
Z
D

1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

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

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

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Un compuesto apropiado adicional de la invención es:

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

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o

42

M

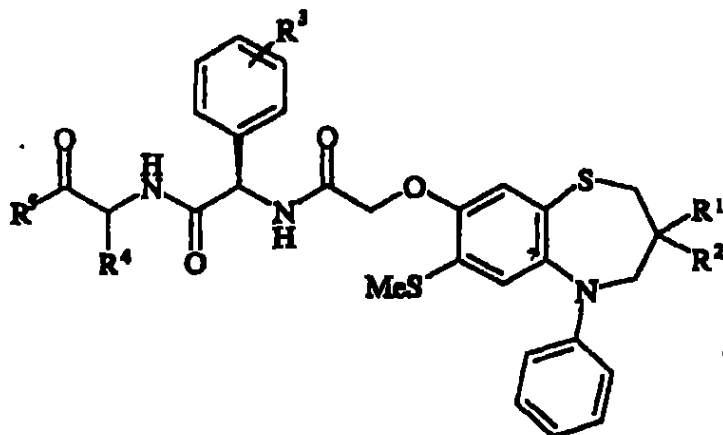
profármaco.

En otro aspecto de la invención, compuestos preferidos la invención son uno cualquiera de los ejemplos o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Aspectos preferidos de la invención son los que se relacionan con el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

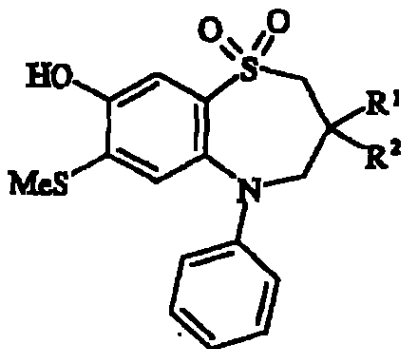
Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvatos, solvatos de tal sal o un profármaco, proceso que (en donde grupos variables, a menos que se especifique lo contrario, son como se define en fórmula (I)) comprende:

Proceso 1): oxidar una benzotiazepina de fórmula (II)



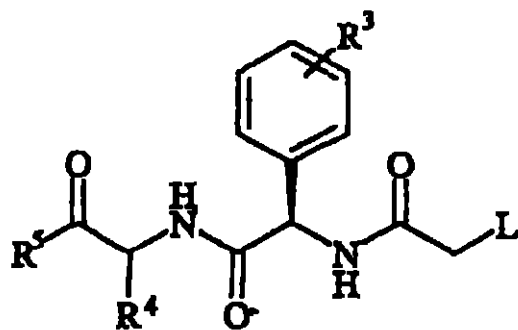
(II);

Proceso 2): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

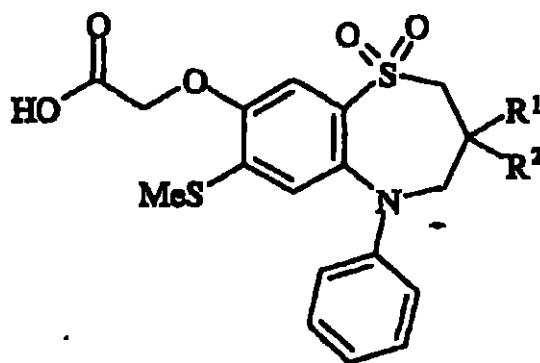
con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

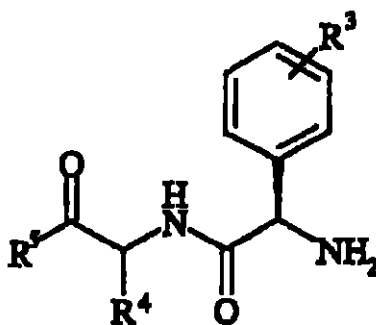
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 3): hacer reaccionar un ácido de fórmula (V):



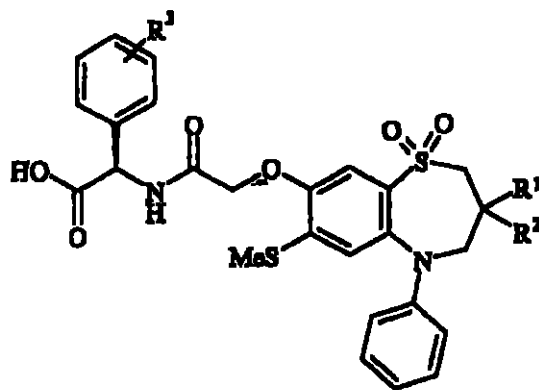
(V)

o su derivado activado; con una amina de fórmula (VI):



(VI);

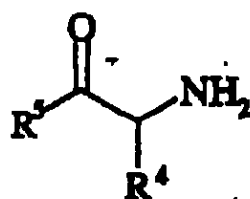
Proceso 4): hacer reaccionar un ácido de fórmula (VII): -



(VII)

44
X

o su derivado activado; con una amina de fórmula (VIII):



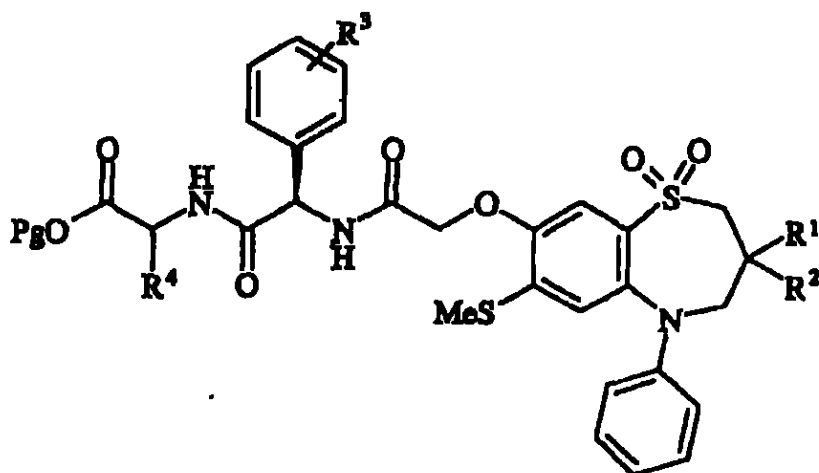
(VIII)

Proceso 5): para compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es $\text{HOC(O)CH(R}^6\text{)NH-}$; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) en donde R^5 es hidroxí con una amina de fórmula (IX):

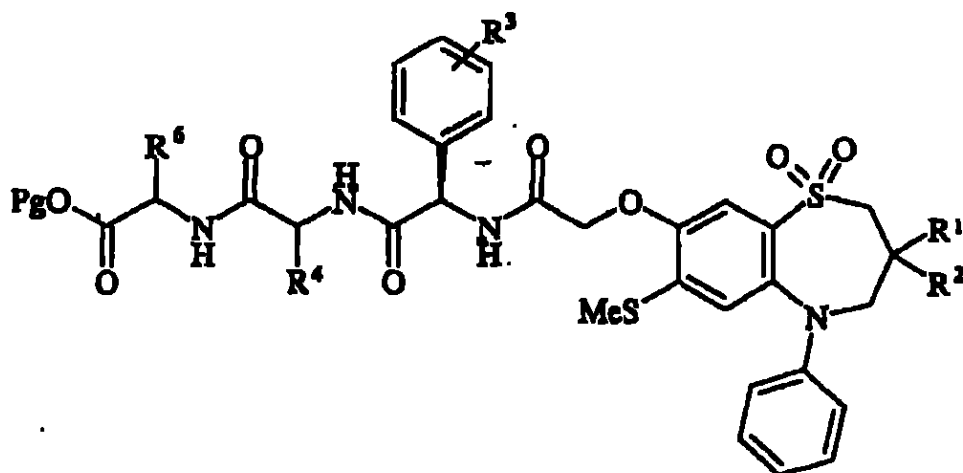


(IX)

Proceso 6): desproteger un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XI):



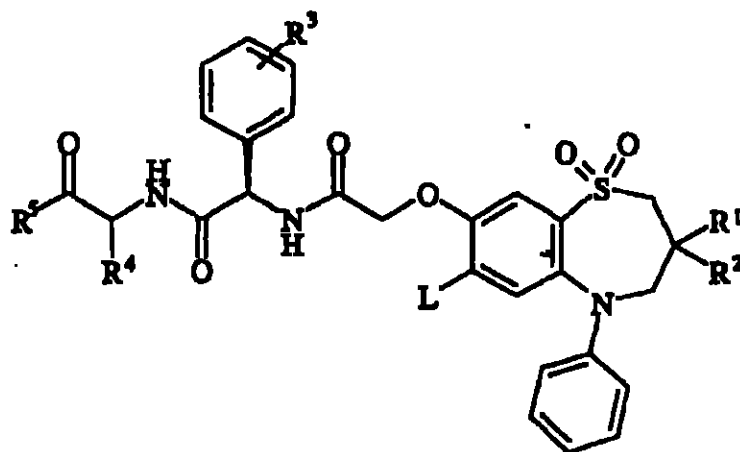
(X)



(XI)

en donde Pg es un grupo protector ácido;

Proceso 7) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII);



(XII)

en donde L es un grupo desplazable; con metiltiol;

y, después, si es necesario o deseable:

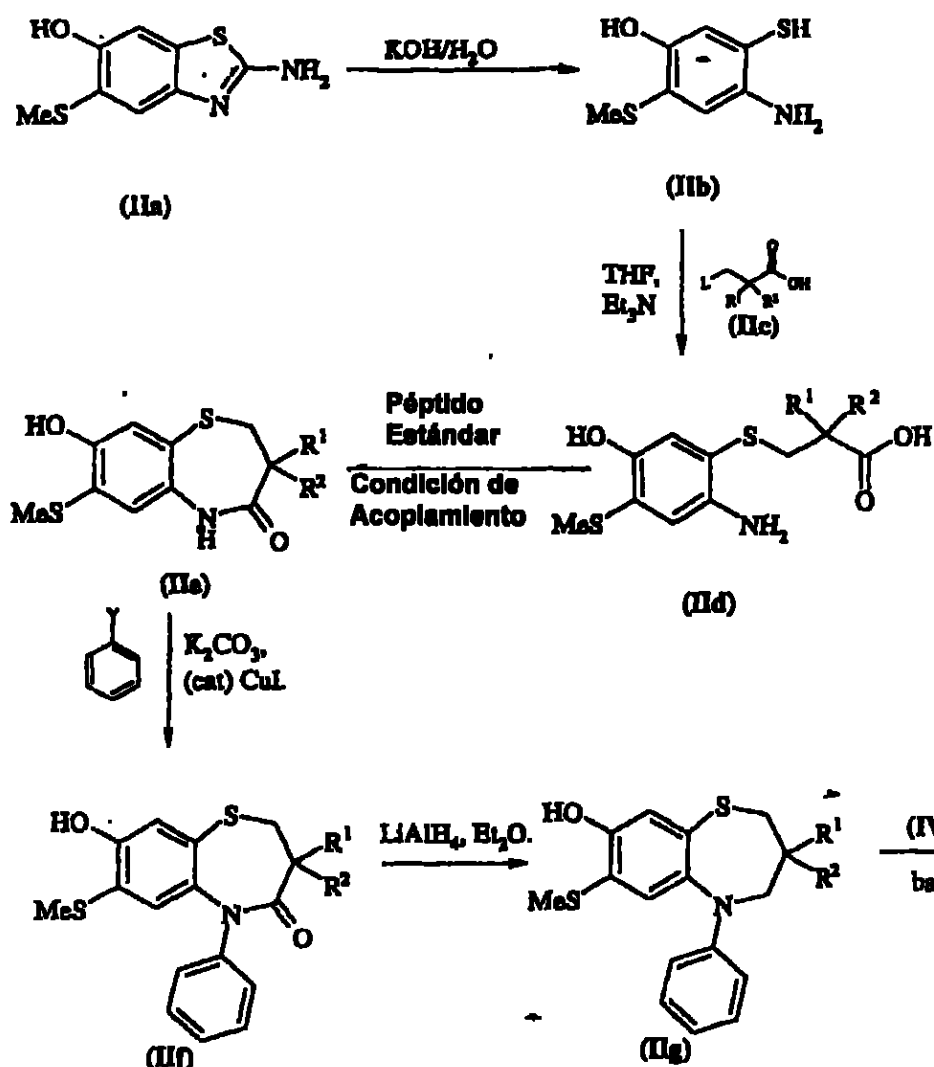
- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (II);
- ii) retirar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco.

L es un grupo desplazable, valores apropiados para L son, por ejemplo, un grupo halógeno o sulfonilo, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfonilo o tolueno-4-sulfonilo.

Pg es un grupo protector ácido; valores apropiados para Pg se dan a continuación como grupos protectores carboxi. Preferiblemente Pg es C₁₋₄alquilo.

Condiciones específicas de reacción para las reacciones anteriores son las siguientes. *Proceso 1)*: Benzodiazepinas de fórmula (II) pueden oxidarse bajo condiciones estándar de oxidación de azufre; por ejemplo usando peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, preferiblemente a temperatura de la sala, o cerca de ella.

Compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con Esquema I.



Esquema 1

en donde L es un grupo desplazable como se define anteriormente, y Y es un grupo desplazable, por ejemplo halo.

Compuestos de fórmula (IIa) y (IIc) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse por procesos estándar conocidos en el arte. *Proceso 2*): Alcoholes de fórmula (III) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (IV) en la presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como una base de Hunigs, en la presencia de un disolvente apropiado tal como MeCN, diclorometano o tetrahydrofurano a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo, preferiblemente a reflujo, o cerca de él.

Compuestos de fórmula (III) pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula (IIg) usando las condiciones descritas en *Proceso 1*).

47

Z

Compuestos de fórmula (IV) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso 3), Proceso 4 y Proceso 5): Ácidos y aminas pueden acoplarse juntos en la presencia de un reactivo apropiado. Reactivos de acoplamiento peptídico estándar conocidos en el arte pueden emplearse como reactivos de acoplamiento apropiados, o por ejemplo carbonildiimidazol y diciclohexilcarbodiimida, opcionalmente en la presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en la presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-*tert*-butilpiridina. Los disolventes adecuados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y DMF. La reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

Derivados adecuados de ácido activado incluyen halogenuros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido, y ésteres activos, por ejemplo ésteres de pentafluorofenilo. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el arte, por ejemplo pueden hacerse reaccionar en la presencia de una base, tal como las ya descritas, en un disolvente apropiado, tal como las ya descritos. La reacción puede realizarse convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

Compuestos de fórmula (V) o (VII) pueden prepararse de acuerdo con Esquema 1 usando el sustituto apropiado para el compuesto de fórmula (IV).

Aminas de fórmula (VI), (VIII) y (IX) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o pueden prepararse por procesos estándar conocidos en el arte.

Proceso 6): Ácidos protegidos de fórmula (IX) o (XI) pueden desprotegerse bajo condiciones estándar tales como las descritas más adelante.

Ácidos protegidos de fórmula (X) o (XI) pueden prepararse por uno cualquiera de los procedimientos anteriores con las modificaciones apropiadas.

Proceso 7): Compuestos de fórmula (XII) pueden hacerse reaccionar con metiltiol en la presencia de una base, por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como una base de Hunigs, en la presencia de un disolvente apropiado tal como DMF o THF a una temperatura en el intervalo de 0°C a reflujo.

Compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse por uno cualquiera de los procedimientos anteriores con las modificaciones apropiadas.

Se apreciará que algunos de los diferentes sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden introducirse por reacciones de sustitución aromática estándar o generarse por modificaciones convencionales de grupo funcional, bien sea antes o inmediatamente después de los procesos ya mencionados, y como tales se incluyen en el aspecto de los procesos de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte químico. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un halogenuro de acilo y un ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un halogenuro de alquilo y ácido de Lewis (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante, por ejemplo, hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio en alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Se apreciará igualmente que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los casos en donde la protección es

1949

necesaria o deseable y los métodos apropiados para la protección son conocidos por los expertos en el arte. Grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (para efectos de ilustración véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como un grupo acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los anteriores grupos protectores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo pueden retirarse por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente un grupo acilo tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetóxicarbonilo tal como un grupo bencilóxicarbonilo puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede retirarse mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidracina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores

variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanolilo o un grupo aroilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono.

Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *t*-butilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo que puede retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono.

Los grupos protectores pueden retirarse en cualquier fase convencional en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte químico.

Como ya se afirmó anteriormente en el texto, los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora IBAT. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, usando un análisis de prueba *in vitro* para estudiar el efecto de la absorción de ácido biliar en células transfectadas con IBAT (Smith L., Price-Jones M. J., Hugnes K. T. and Jones N. R. A.; J Biomolecular Screening, 3,227-230) o *in vivo* estudiando el efecto sobre la absorción de ácido biliar radiomarcado en ratones/ratas (Lewis M. C, Brieaddy L. E. and Root C, J., J Lip Res 1995, 36, 1098-1105).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

La composición puede estar en una forma apropiada para administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluida intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración local como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio

En general las composiciones anteriores pueden prepararse en una manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el rango 5-5000 mg por metro cuadrado de área corporal del animal, es decir, aproximadamente 0.1-100 mg/kg, o 0.01-50 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente eficaz. En otro aspecto de la invención el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria en el rango de 0.001-20 mg /kg ó 0.1 - 200 mg /día, particularmente 1-20 mg/día para proporcionar una dosis terapéuticamente eficaz. Una dosis unitaria tal como una tableta o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg. En otro aspecto se emplea una dosis diaria en el rango de 0.02-20 mg/kg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la afección que se está tratando. En consecuencia la dosificación óptima puede determinarse por el médico que está tratando a cualquier paciente particular.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

52
L

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco, son inhibidores efectivos de IBAT y, en consecuencia, tienen utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.

Así, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco, como se define anteriormente en el texto para uso como un medicamento.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones dislipidémicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alta), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alta), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia y hipoalfalipoproteinemia (HDL baja) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable,

53
~~X~~

solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de diferentes afecciones clínicas tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, afecciones hipertrombóticas, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto del miocardio, angina pectoris, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías adiposas vasculares, leucocitos, monocitos y/o infiltración de macrófagos, engrosamiento de la capa íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto del miocardio, angina pectoris, enfermedades vasculares periféricas, apoplejía y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable,

54
✓

solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar afecciones dislipídicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alta), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alta), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL baja) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar diferentes afecciones clínicas tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, afecciones hipertrombóticas, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto del miocardio, angina pectoris, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como corazón, válvulas, vasculatura, arterias y venas, aneurismas, estenosis, restenosis, placas vasculares, estrías adiposas vasculares, leucocitos, monocitos y/o infiltración de macrófagos, engrosamiento de la capa íntima, adelgazamiento de la media, trauma infeccioso y quirúrgico y trombosis vascular, apoplejía y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento. que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar de aterosclerosis, cardiopatías coronarias, infarto del miocardio, angina pectoris, enfermedades vasculares periféricas, apoplejía y ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que

comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Existe evidencia de que un inhibidor IBAT podría ser potencialmente útil en el tratamiento y/o prevención de cálculos biliares. De acuerdo con otra característica de este aspecto de la invención se provee un método de tratar y / o prevenir cálculos biliares en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

El tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico se variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Se contempla una dosis unitaria en el rango, por ejemplo, 1-100 mg/kg preferiblemente 1-50 mg/kg.

La actividad inhibidora IBAT definida más arriba en el texto puede aplicarse como terapia individual o puede incluir, además de un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Tal tratamiento conjunto puede lograrse por medio de la administración simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales de tratamiento. De acuerdo con este aspecto de la invención se provee un producto farmacéutico que comprende un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define anteriormente en el texto y una sustancia adicional inhibidora IBAT como se define anteriormente en el texto y un agente hipolipídico adicional para el tratamiento conjunto de hiperlipidemia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o profármaco, puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Inhibidores adecuados de HMG Co-A reductasa,

56

11

sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son estatinas bien conocidas en el arte. Estatinas particulares son fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il] (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina particular es atorvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina más particular es sal de calcio de atorvastatina. Otra estatina particular es ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il] (3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico (rosuvastatina), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo. Una estatina particular preferible es sal de calcio de rosuvastatina.

En un aspecto adicional de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco puede administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y/o un secuestrante de ácido biliar evitando así un posible riesgo de exceso de ácidos biliares en el colon causado por la inhibición del sistema de transporte de ácidos biliares en el íleon. Un exceso de ácidos biliares en los contenidos viscerales puede ocasionar diarrea. Así, la presente invención provee además un tratamiento de un posible efecto adverso tal como diarrea en pacientes durante la terapia que comprende el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo disminuirá mediante su acción el colesterol endógeno disponible para la síntesis de ácidos biliares y tendrá un efecto suplementario en combinación con el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable,

57


solvato, solvato de tal sal o profármaco sobre la disminución de lípidos.

Secuestrantes apropiados de ácidos biliares para tal terapia de combinación son resinas, tales como colestiramina y colestipol. Una ventaja es que la dosis de secuestrante de ácido biliar podría mantenerse más baja que la dosis terapéutica para tratamiento de colesterolemia en tratamiento único que comprende únicamente un secuestrante de ácido biliar. Con una dosis baja de secuestrante de ácido biliar podrían evitarse además cualesquiera efectos adversos causados por una baja tolerancia del paciente a la dosis terapéutica.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en la administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con un secuestrante de ácido biliar.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, secuencial o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en

administración simultánea, consecutiva o separada con un secuestrante de ácido biliar.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un secuestrante de ácido biliar.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en administración simultánea, consecutiva o separada con un secuestrante de ácido biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en



asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco y un secuestrante de ácido biliar.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;

- b) un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un secuestrante de ácido biliar; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria;
- c) un secuestrante de ácido biliar, en una tercera presentación farmacéutica unitaria; y
- d) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera, segunda y tercera.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;

- b) un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal-sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un secuestrante de ácido biliar, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) un secuestrante de ácido biliar, en una tercera presentación farmacéutica unitaria; y
- d) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera, segunda y tercera.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal

62
B

o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas in un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, un secuestrante de ácido biliar, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar, en la manufactura de un

medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de un secuestrante de ácido biliar, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, con la

administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad eficaz de un secuestrante de ácido biliar, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

- un inhibidor CETP (proteína transportadora de los ésteres de colesterol), por ejemplo los referenciados y descritos en WO 00/38725 página 7 renglón 22 - página 10, renglón 17 que se incorporan aquí por referencia;
- un antagonista de absorción de colesterol por ejemplo azetidionas tales como SCH 58235 y los descritos en US 5,767,115 que se incorporan aquí por referencia;
- un inhibidor MTP (proteína transportadora microsomal) por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998 que se incorporan aquí por referencia;
- un derivado de ácido fibríco; por ejemplo clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato y bezafibrato;
- un derivado de ácido nicotínico, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;
- un compuesto de fitosterol por ejemplo estanoles;
- probucol;
- un compuesto anti-obesidad por ejemplo orlistat (EP 129,748) y sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629);
- un compuesto antihipertensor por ejemplo un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa

andrenérgico, un bloqueador beta andrenérgico, un bloqueador alfa/beta andrenérgico mixto, un estimulante andrenérgico, bloqueador de canales de calcio, un diurético o un vasodilatador;

- insulina;
- sulfonilureas incluidas glibenclamida, tolbutamida;
- metformina; y/o
- acarbosa;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico.

Inhibidores ACE particulares o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos, incluidos metabolitos activos, que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I) comprenden pero no se limitan a, los siguientes compuestos: alacepril, alatriopril, altiopril calcio, ancovenin, benazepril, benazepril clorhidrato, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutathión, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodio, fosinopril, fosinopril sodio, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril clorhidrato, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril clorhidrato, spiraprilat, spiropril, spiropril clorhidrato, temocapril, temocapril clorhidrato, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Inhibidores ACE preferidos para uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Inhibidores ACE más preferidos para usos en la presente invención son ramipril y ramiprilat.

Antagonistas preferidos de angiotensina II, sales farmacéuticamente

aceptables, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos para uso en combinación con un compuesto de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, los compuestos: candesartan, candesartan cilexetilo, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan y eprosartan. Antagonistas de angiotensina II particularmente preferidos o derivados farmacéuticamente aceptable de los mismos para uso en la presente invención son candesartan y candesartan cilexetilo.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, puede administrarse en asociación con un agonista alfa y/o gamma PPAR, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos. Agonistas alfa y/o gamma PPAR adecuados, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de dichas sales o profármacos de los mismos son bien conocidos en el arte. Éstos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527 todos los cuales se incorporan aquí por referencia. Un agonista alfa y/o gamma PPAR se refiere particularmente a WY-14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433. Un agonista alfa y/o gamma PPAR se refiere particularmente a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Agonistas adicionales adecuados alfa y/o gamma PPAR alfa y/o gamma son NN622/Ragaglitazar y BMS 298585:

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende

67
6

administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y

c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;

b) un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria;

c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional en forma conjunta con un diluyente o vehículo

64.



farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba in vitro e in vivo para la evaluación de los efectos de inhibidores de IBAT en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

Muchos de los intermedios descritos aquí son novedosos y se proveen en consecuencia como una característica de la invención. Por ejemplo compuestos de fórmula (X) y (XI) muestran actividad inhibidora IBAT cuando se prueban en el análisis de prueba in vitro referenciado arriba y se reivindican por lo tanto como una característica adicional de la invención.

Así pues en una característica adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (X) o (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende compuesto de fórmula (X) ó (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (X) ó (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

70

Por consiguiente, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula (X) ó (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto para uso como un medicamento.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (X) ó (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (X) o (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco como se define más arriba en el texto en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (X) o (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (X) ó (XI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

En las anteriores diferentes características de composición farmacéutica, proceso, método, uso y manufactura de un medicamento, se aplican también las incorporaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí.

71

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales pueden utilizarse técnicas estándar conocidas por el químico experto, y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos, donde se consideren apropiadas, y en las cuales, a menos que se afirme lo contrario:

- (i) las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria in vacuo y los procedimientos de preparación se realizaron luego del retiro de los sólidos residuales tales como agentes de secamiento por filtración;
- (ii) todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, típicamente en el rango de 18-25°C, con solventes de grado HPLC bajo condiciones anhidras, a menos que se indique lo contrario;
- (iii) cromatografía de columna (por los procedimientos de destello) se realizó en gel de sílice 40-63 μm (Merck);
- (iv) los rendimientos se dan para efectos de ilustración únicamente no son necesariamente el máximo alcanzable;
- (v) las estructuras de los productos finales de la fórmula (I) se confirmaron generalmente por resonancia magnética nuclear (generalmente de protones) (NMR) y técnicas de espectros de masa; los valores de cambio químico con resonancia magnética se midieron en CDCl_3 deuterado (a menos que se indique lo contrario) en la escala delta (ppm campo abajo de tetrametilsilano); a menos que se indique lo contrario, los datos de protones se citan; los espectros se registran en un espectrómetro Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz o en Varian Inova-500 MHz; y los múltiplos de picos se muestran como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; tt, triple triplete; q, cuartete; tq, triple cuartete; m, multiplete; br, amplio; LCMS se registraron en una Waters ZMD, LC columna x Terra MS C_8 (Waters), detección con un HP 1100 MS-detector equipado con arreglo de diodos; los espectros de masa (MS) (bucle) se registraron en VG Platform II (Fisons Instruments) con un HP-1100 MS-detector equipado con arreglo de diodos; a menos que

se indique lo contrario el ión de masa citado es (MH^+);

(vi) a menos que se especifiquen más detalles en el texto, la cromatografía analítica de líquido de alto rendimiento (HPLC) se realizó en Prep LC 2000 (Waters), Kromasil C₈, 7 μm , (Akzo Nobel); MeCN y agua deionizada 100 mM acetato de amonio como fases móviles, con la composición adecuada;

(vii) en general los intermedios no se caracterizaron plenamente y la pureza se evaluó mediante cromatografía de capa delgada (TLC), HPLC, infra-rojo (IR), MS o análisis NMR;

(viii) donde se secaron las soluciones el agente de secamiento fue sulfato de sodio;

(ix) las siguientes abreviaturas pueden usarse más arriba o más adelante en el texto: -

DCM diclorometano;

DMF *N,N*-dimetilformamida;

TBTU tetrafluoroborate de O-benzotriazol-1-il-*N,N,N,N'*-
tetrametiluronio;

EtOAc acetato de etilo;

MeCN acetonitrilo;

DIPEA di-isopropiletilamina; y

THF tetrahidrofurano.

Ejemplo 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxipropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((*R*)- α -carboxi-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

(Ejemplo 2 WO02/50051; 50 mg, 0.076 mmol), *tert*-butil (2*S*)-2-aminobutanoato clorhidrato (20 mg, 0.102 mmol) y *N*-metilmorfolina se disolvieron en DCM (1.0 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura de la sala. Se agregó TBTU (30 mg, 0.093 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura de la sala. El disolvente se evaporó

bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido fórmico concentrado (1.0 ml). La mezcla se calentó a 50°C y se mantuvo durante 2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando solución amortiguadora MeCN/acetato de amonio (50:50) como eluente. Se obtuvieron 30 mg (53%) del compuesto del título. NMR (DMSO- d_6): 0.6-0.8 (m, 9H), 0.9-1.7 (m, 14H), 2.16 (s, 3H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.6-3.8 (brs, 2H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.75 (q (AB), 2H), 5.51 (d, 1H), 6.65-7.30 (m, 11H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.3-9.4 (brs, 1H).

Ejemplo 2

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-1,5-benzotiazepina

A una solución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -[N'-((S)-1-(etoxicarbonil)etil]carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Método 4; 0.042 g, 0.057 mmol) en EtOH (6 ml, 95 %) se agregó a una solución de NaOH (0.153 g, 0.250 mmol) en agua (0.3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con AcOH (0.04 ml), se concentró y se repartió en porciones entre EtOAc y agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa usando una gradiente de 40-60% MeCN en 0.1M solución amortiguadora de acetato de amonio como eluente. El compuesto deseado se obtuvo en 0.024 g (59 %) como un sólido blanco. NMR (CD₃OD): 0.70-0.90 (6H, m), 1.00-1.60 (15H, m), 2.10 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.75 (2H, brs), 4.25-4.40 (1H, m), 4.60-4.80 (2H, m), 5.60 (1H, d), 6.70 (1H, s), 6.90-7.50 (11H, m).

Preparación de Materiales Iniciales

Los materiales iniciales de los Ejemplos ya citados se obtienen en el comercio o se preparan fácilmente por Métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por Ejemplo, las siguientes reacciones son una ilustración, pero no una limitación, de algunos de los materiales iniciales

usados en las reacciones anteriores.

Método 1

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

Una solución de NaOH (4.67 g, 116 mmol) en agua (10 ml) se agregó a una solución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-etoxycarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Método 2; 15.45 g, 28.71 mmol) en EtOH (160 ml). La solución se agitó durante 30 min a temperatura de la sala. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se repartió en porciones entre EtOAc y 1.0 M HCl: La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para producir el compuesto del título (14.28 g, 98 %) como un polvo blanco. NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 0.65-0.80 (m, 6H), 0.90-1.50 (m, 12H), 2.20 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.65 (brs, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.80-7.30 (m, 6H), 13.20 (s, 1H).

Método 2

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-etoxycarbonil-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

A una suspensión de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Método 3; 12.85 g, 28.71 mmol) en MeCN (150 ml) se agregó bromoacetato de etilo (3.85 ml, 34.6 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0.925 g, 2.869 mmol) y carbonato de sodio (12.85 g, 121.2 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 5 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se repartió en porciones entre DCM y 0.5 M HCl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Cromatografía usando DCM/EtOAc (9:1) como eluyente produjo el producto deseado (15.45 g) como un aceite marrón. NMR 0.70-0.85 (m, 6H), 1.00-1.55 (m, 15H), 2.15 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 3.70 (brs, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.90-7.30 (m, 6H).

Método 3

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

A 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-bromo-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (sintetizada por el método de WO9616051 para el correspondiente análogo de 3-butil-3-etilo; 40 mg, 0.08 mmol) se agregó DMF (2 ml), metanotiolato de sodio (60 mg, 0.85 mmol) y borohidruro de sodio (60 mg, 1.6 mmol). La reacción se efectuó de un día para otro a 60°C. Se agregaron más borohidruro de sodio (60 mg, 1.6 mmol) y metanotiolato de sodio (60 mg, 0.85 mmol), y la temperatura se aumentó a 120°C. La reacción se calentó a esta temperatura durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura de la sala. A continuación se agregó ácido acético bajo un flujo de nitrógeno, a través de hipoclorito de sodio de un día para otro. Se agregaron agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1M), se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó entonces por cromatografía de destello [EtOAc:heptano, 1:4] para producir el compuesto del título 0.34 g (93%). NMR 0.7-0.9 (m, 6H), 1.0-1.6 (m, 12H), 2.2 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 3.4 (s, 2H), 3.7 (brs, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H).

Método 4

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -(N'-(S)-1-(etoxicarbonil)etil)carbamoil)bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

Una solución de 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-1'-fenil-1'-carboximetil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Método 5; 0.050 g, 0.078 mmol), L-alanina, etil éster, clorhidrato (0.012 g, 0.078 mmol) y N-metilmorfolina (0.030 ml, 0.272 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min., tras lo cual se agregó TBTU (0.033 g, 0.103 mmol). Después de 2h más, la

mezcla se transfirió a un embudo separador y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice (Hept:EtOAc-1:1), para producir 0.048 g (83 %) del producto deseado como un sólido blanco. NMR 0.70-0.85 (6H, m), 1.00-1.55 (18H, m), 2.10 (3H, s), 3.15 (2H, s), 3.70 (2H, brs), 4.05-4.25 (2H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 6.30-6.45 (1H, m), 6.65 (1H, s), 6.95-7.10 (3H, m), 7.20-7.50 (8H, m), 8.05 (1H, d).

Método 5

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-1'-fenil-1'-carboximetil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-1'-fenil-1'-metoxicarbonilmetil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Método 6; 300 mg, 0.46 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se agregó NaOH (100 mg en 0.2 ml agua) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora. Se agregó ácido acético (0.3 ml). El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se extrajo con DCM/agua. La capa DCM layer se separó, se secó y se evaporó bajo presión reducida para producir el compuesto del título 270 mg (92%). NMR (500 MHz) 0.7-0.8 (m, 6H), 1.0-1.6 (m, 12H), 2.1 (s, 3H) 3.2 (brs, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.6 (s, 2H), 5.6 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9-7.5 (m, 11H), 7.8 (d, 1H).

Método 6

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-1'-fenil-1'-metoxi carbonilmetil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

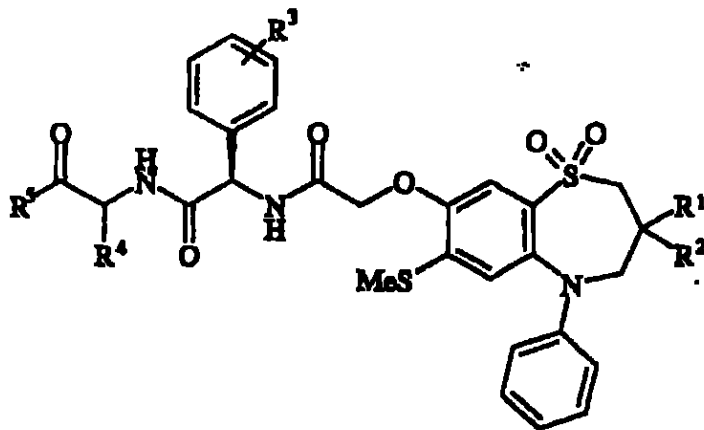
1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-carboximetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina (Método 1; 250 mg, 0.49 mmol), (R)-2-fenilglicina metil éster clorhidrato (120 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (300 mg, 2.3 mmol) se disolvieron en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura de la sala. Se agregó TBTU (210 mg, 0.65 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura de la sala. El disolvente se

evaporó bajo presión reducida y el residuo se puso en una columna y el producto se eluyó con DCM/EtOAc (90:10) para producir el compuesto del título 306 mg (95%). NMR (500 MHz) 0.7-0.8 (m, 6H), 1.0-1.6 (m, 12H), 2.1 (s, 3H) 3.2 brs, 2H), 3.6-3.8 (m, 5H), 4.6 (ABq, 2H), 5.6 (d, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.9-7.5 (m, 11H), 7.9 (d, 1H).

Reivindicaciones

Lo que reivindicamos es:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente de C₁₋₄alquilo;

R³ es hidrógeno, hidroxilo o halo;

R⁴ es C₁₋₄alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo, metoxi y metilS(O)_a en donde a es 0-2

R⁵ es hidroxilo o HOC(O)CH(R⁶)NH-;

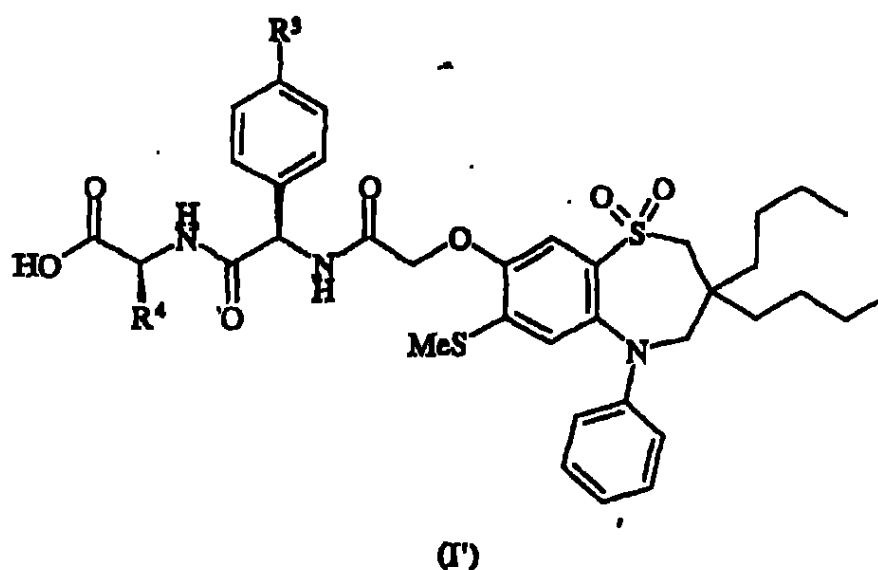
R⁶ se selecciona de hidrógeno y C₁₋₃alquilo sustituido de manera opcional por hidroxilo, metoxi y metilS(O)_a en donde a es 0-2;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco; con la condición que cuando R¹ y R² son ambos butilo, R⁵ es hidroxilo y R⁴ es metiltiometilo, metilsulfinilmetilo, 2-metiltioetilo, hidroximetilo, metoximetilo; R³ no es hidrógeno; y con la condición que cuando R¹ y R² son ambos butilo, R⁵ es HOC(O)CH(R⁶)NH-, R⁶ es hidroximetilo y R⁴ es hidroximetilo; R³ no es hidrógeno.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 en donde R¹ y R² son ambos butilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

29
P

3. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde uno de R^1 y R^2 es etilo y el otro es butilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.
4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R^3 es hidrógeno o hidroxilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.
5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R^4 se selecciona de metilo y etilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R^5 es hidroxilo; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.
7. Un compuesto de fórmula (I')



en donde:

R^4 se selecciona de C_{1-4} alquilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, metoximetilo, metiltiometoilo, metilsulfinilmetilo, mesilmetilo, 2-metiltioetilo, 2-metilsulfiniletilo y 2-mesiletilo y R^3 es hidroxilo; ó

R^4 se selecciona de C_{1-4} alquilo, 1-hidroxietilo, mesilmetilo, 2-

metilsulfiniletilo y 2-mesiletilo y R^3 es hidrógeno;
o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

8. Un compuesto de fórmula (I) seleccionado de:

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-1,5-benzotiazepina;

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-1,5-benzotiazepina;

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

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-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

benzotiazepina;

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

benzotiazepina;

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-((S)-1-carboxibutil) carbamoil]-4-hidroxi**bencil**} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-((S)-1-carboxi-2-metilsulfini**etil**) carbamoil]-4-hidroxi**bencil**} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-((S)-1-carboxi-2-

B2

mesiletil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

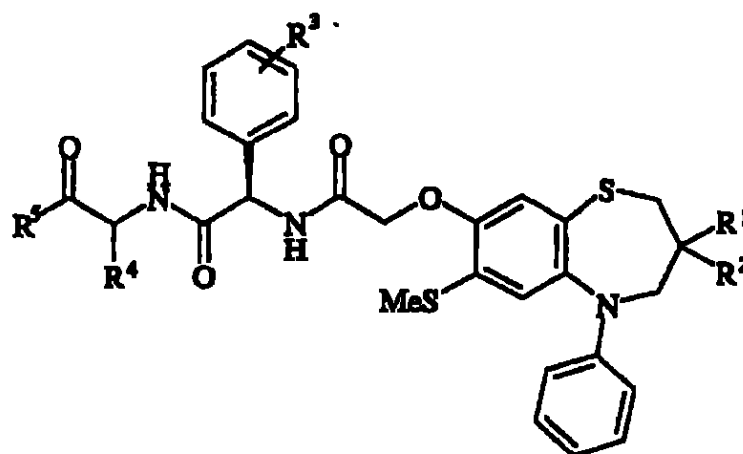
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)-α-[N'-((S)-1-carboxi-2-metoxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

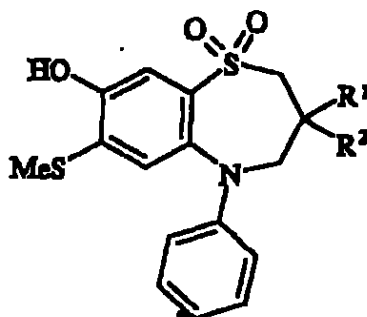
o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, proceso que (en donde grupos variables, a menos que se especifique lo contrario, son como se define en fórmula (I)) consta de: *Proceso 1*): oxidar una benzotiazepina de fórmula (II):



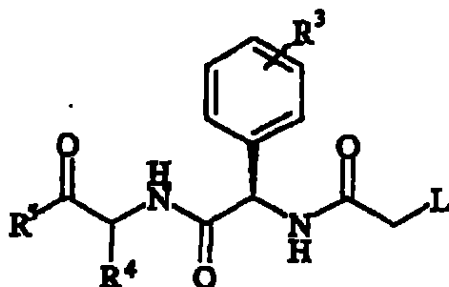
(II);

Proceso 2): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



(III)

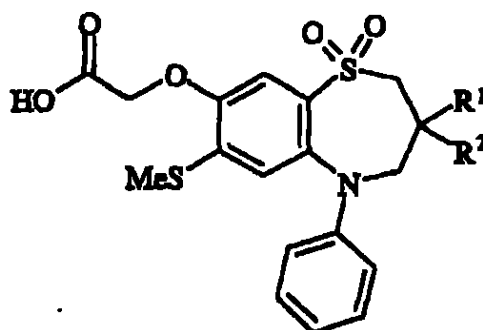
con un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

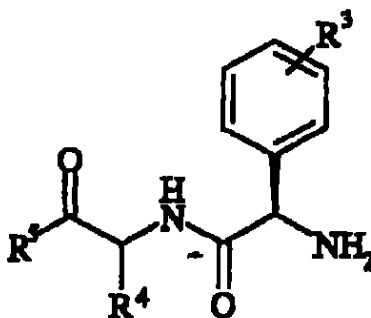
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 3): hacer reaccionar un ácido de fórmula (V):



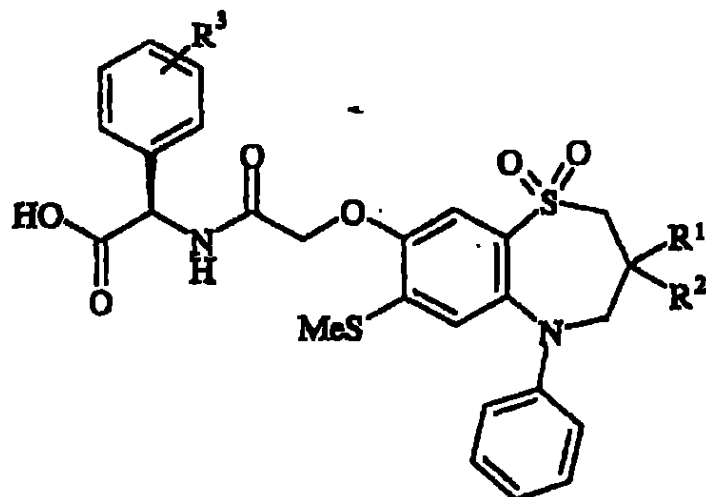
(V)

o su derivado activado; con una amina de fórmula (VI):



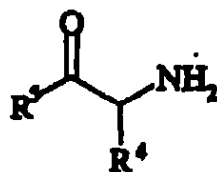
(VI);

Proceso 4): hacer reaccionar un ácido de fórmula (VII):



(VII)

o su derivado activado; con una amina de fórmula (VIII):



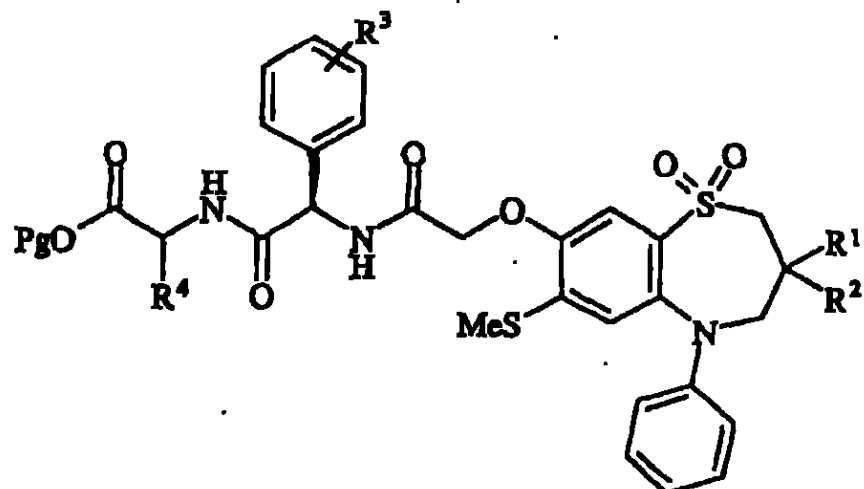
(VIII)

Proceso 5): para compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es $\text{HOC}(\text{O})\text{CH}(\text{R}^6)\text{NH}-$; hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en donde R^5 es hidroxilo, con una amina de fórmula (IX):

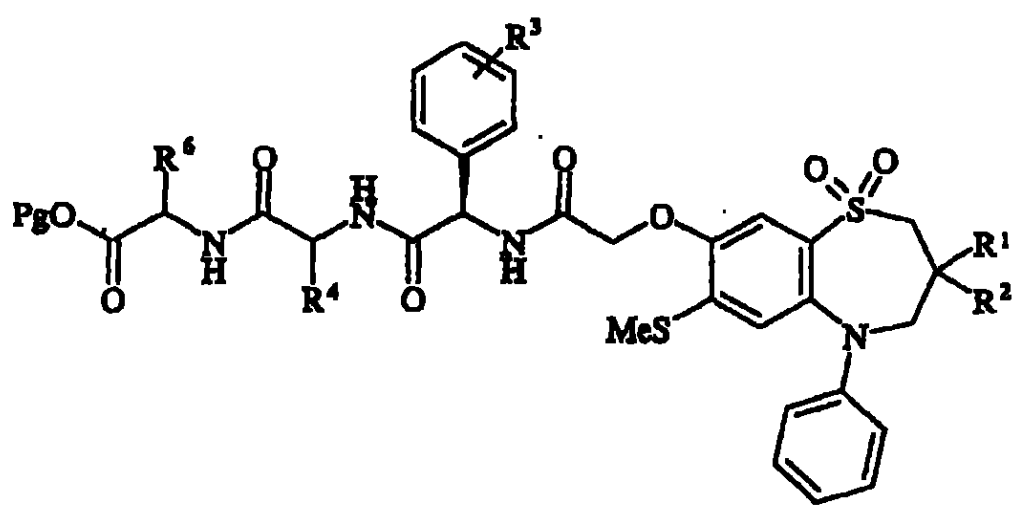


(IX)

Proceso 6): desproteger un compuesto de fórmula (X) ó un compuesto de fórmula (XI):



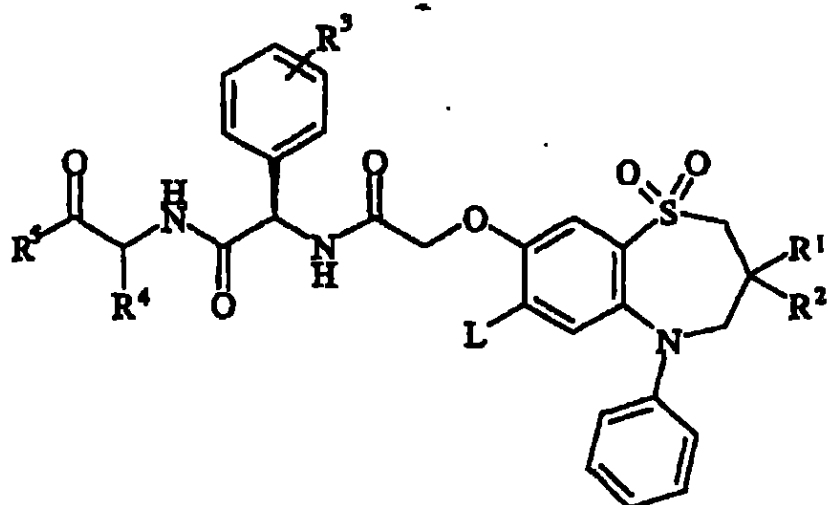
(X)



(XI)

en donde Pg es un grupo protector ácido;

Proceso 7) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en donde L es un grupo desplazable; con metiltiol;

y, después, si es necesario o deseable:

- i) convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) retirar cualesquiera grupos protectores;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco.

10. Un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como un medicamento.

11. Un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

12. El uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

13. Un método para producir un efecto inhibidor IBAT en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de

fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un secuestrante de ácido biliar, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables:

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un secuestrante de ácido biliar en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15 o la reivindicación 17 en donde el inhibidor de HMG Co-A reductasa es atorvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15 o la

reivindicación 17 en donde el inhibidor de HMG Co-A reductasa es rosuvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

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

PATENT COOPERATION TREATY

200 04
18 MAR 2004
PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:		CODE	DATE	NTD
ASTRAZENECA Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG GRANDE BRETAGNE		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT		
		ANKOM 16 MAR 2004		
		DATA ENTERED		
		FINAL CHECK		
		(PCT Rule 71.1) Date of mailing (day/month/year) 16/03/2004		
Applicant's or agent's file reference 100733-1 WO		IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/GB03/02499	International filing date (day/month/year) 10/06/2003	Priority date (day/month/year) 14/06/2002		
Applicant ASTRAZENECA AB				

- The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
- A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
- Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPHA/



European Patent Office, P.O. Box 2016 Patentamt 2
 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
 Tel: (+31-70) 340-2040
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

HUMBERT C G M

Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 34 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100733-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPRA/416)	
International application No. PCT/GB03/02499	International filing date (day/month/year) 10/06/2003	Priority date (day/month/year) 14/06/2002	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07K5/065		DATE	NTD
Applicant ASTRAZENECA AB		ANKOM 16 MAR 2004	GPG
		DATA	
		ENTERED	
		PRELIMINARY EXAMINATION	
		CHECK	
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Authority and is transmitted to the applicant according to Article 34. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been expanded and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 08/12/2003		Date of completion of this report 11/03/2004	
Name and mailing address of the IPER/  European Patent Office, P.B. 2818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer HOKSTRA S S Tel. (+49-89) 2399 2828	

Form PCT/IPER/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB03/02499

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

II. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey
Alderley Park
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
GRAN BRETAÑA

PCT

COMUNICACIÓN SOBRE EL ENVÍO DEL INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

16/03/2004

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

100733-1 WO

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

PCT / GB 03/ 02499

Fecha Internacional de Presentación
(día/mes/año)

10/06/2003

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

14/06/2002

Solicitante

ASTRAZENECA AB et al.

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.
2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.
3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4 RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial descritos en Artículo 33(2) a (4) sirven meramente los propósitos del examen preliminar internacional y que "todo Estado Contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes para efectos de decidir si la invención reivindicada es patentable o no" (véase también Artículo 27 (6)). Los criterios adicionales pueden incluir, por ejemplo, exención de patentabilidad y los requerimientos, al se permite la divulgación, y de claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del
Examen Preliminar Internacional IPEA

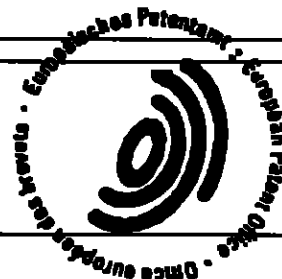


Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel.: (+ 31-70) 340-2040
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Empleado Autorizado

HUMBERT C C M

Tel.: (+ 49-89) 2369 2828



TRATADO SOBRE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO publisher in the OJ11/2001)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100733-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR véase comunicación sobre el envío del informe de examen preliminar internacional (Formulario PCT/IPEA/416)	
No. de Expediente Internacional PCT/GB03/02499	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 10/06/2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 14/06/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o Clasificación Nacional e IPC C07K5 / 085		
Solicitante ASTRAZENECA AB		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 38.

2. Este INFORME comprende un total de 2 hojas, inclusive esta portada

☐ Además se adjuntan ANEXOS al informe; en este caso se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos, que se modificaron y que sirven de base a este informe, y/o hojas con correcciones efectuadas por esta oficina (véase Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas al PCT).

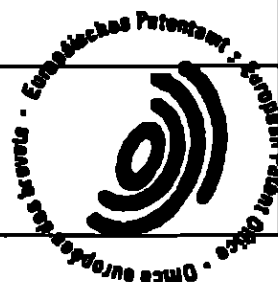
Estos anexos comprenden en total de _____ hojas.

3. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos:

- I ☒ Base del informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial
- IV ☐ Uniformidad deficiente de la invención
- V ☒ Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración
- VI ☐ Ciertos documentos enumerados
- VII ☐ Ciertas deficiencias del registro internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición 08/12/2003	Fecha de la conclusión de este informe 11/03/2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional IPEA  Oficina Europea de Patentes P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands Tel.: (+ 31-70) 340-2040 Fax: (+ 31-70) 340-3018	Empleado Autorizado HOEKSTRA S S Tel.: (+ 49-89) 2388 2828

Formulario PCT/IPEA/409 (portada) P20478 (octubre 2002)



**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

No. de Solicitud Internacional

PCT/GB03/ 02499

I. Base del Informe

La base de este informe de examen preliminar la constituye la solicitud tal como se radica originalmente.

III. Ausencia de formulación de opinión en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva o ser aplicable industrialmente no ha sido objeto del examen preliminar internacional con respecto a las reivindicaciones que no se han investigado (Artículo 17(2) (a) ó (3) y Regla 66.1 (e) PCT); véase también el informe de búsqueda internacional).

V. Declaración motivada bajo Regla 66.2(a)(ii) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación Industrial

En la medida en que se ha llevado a cabo el examen preliminar internacional (véase ítem III más arriba), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en por lo menos algunas de las reivindicaciones, que han sido objeto de un informe de búsqueda internacional, no parece satisfacer los criterios mencionados en Artículo 33(1) PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o implicar actividad inventiva (véase informe de búsqueda internacional, en particular los documentos citados X y/o Y y las referencias de reivindicación correspondientes).

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EPO

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 100733-1 WO	
International application No. PCT/GB03/02499	International filing date (day/month/year) 10 June 2003 (10.06.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 14 June 2002 (14.06.2002)	
Title of invention PEPTIDES DERIVATIVES COMPRISING THIAZEPINE GROUP FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPIDEMIC CONDITIONS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA AB SE-151 85 Södertälje Sweden		Telephone No. +44 1625 230148	
		Facsimile No. +46 8 553 28820	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London W1K 1LN United Kingdom			
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: GB	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) STARKE, Ingemar AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden			
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

DAHLSTROM, Mikael Ulf Johan
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State *(that is, country)* of nationality:
FIState *(that is, country)* of residence:
SEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

ALENFALK, Suzanne
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State *(that is, country)* of nationality:
SEState *(that is, country)* of residence:
SEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

SKJARET, Tore
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State *(that is, country)* of nationality:
NOState *(that is, country)* of residence:
SEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LEMURELL, Malin
AstraZeneca R&D Mölndal
SE-431 83 Mölndal
Sweden

State *(that is, country)* of nationality:
SEState *(that is, country)* of residence:
SE

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)

Lucy Clare PADGET
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mersey, Alderley Park
Macclesfield,
Cheshire, SK10 4TG
GB

Telephone No.

+44 1625 517845

Facsimile No.

+46 8 553 28820

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION
Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed

☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed

☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed

☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

98

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

.....
Lucy Clare PADGET et al
Global Intellectual Property, Patents, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.

☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.06.2003 02:05:48 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100733-1 WO
I	Title of invention	CHEMICAL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (GH GM KE LS MW NZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MK MN MW MX NZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje S-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-8	Facsimile No.	+44 1625 510752

PCT REQUEST

100733-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.08.2003 02:05:48 PM

III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is:	applicant only
III-1-2	Applicant for	MG
III-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1-5	Address:	15 Stanhope Gate London, Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	STARKE, Ingemar
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan
III-3-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden
III-3-6	State of nationality	FI
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	ALLENFALK, Suzanne
III-4-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	SKJARET, Tore
III-5-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden
III-5-6	State of nationality	NO
III-5-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

100733-1 WQ

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.06.2003 02:05:46 PM

III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	LEMURELL, Malin
III-8-5	Address:	AstraZeneca R&D Molndal S-431 83 Molndal Sweden
III-8-6	State of nationality	SE
III-8-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address:	Global Intellectual Property Mereside Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG United Kingdom
IV-1-3	Telephone No.	+44 1625 230148
IV-1-4	Facsimile No.	+44 1625 510752
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

PCT REQUEST

100733-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.06.2003 02:05:48 PM

V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	14 June 2002 (14.06.2002)
VI-1-2	Number	0213669.5
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP).
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

5/5

100733-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 09.08.2003 02:05:48 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	37	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	53	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Lucy Clare Padget	
X-1-3	Capacity	Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 8 de noviembre de 2004****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 8009****9. Timbre/Sello****10. Firma**
Roland Nilsson

ASSIGNMENT

The undersigned,

STARKE, Ingemar; DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan;
ALLENFALK, Suzanne; SKJARET, Tore and
LEMURELL, Malin

domiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

PEPTIDES DERIVATIVES COMPRISING THIAZEPINE GROUP FOR THE TREATMENT OF
HYPERLIPIDEMIC CONDITIONS

state as well that assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in
SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Ingemar Starke
STARKE, Ingemar

Suzanne Allenfalk
ALLENFALK, Suzanne

Malin Lemurell
LEMURELL, Malin

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

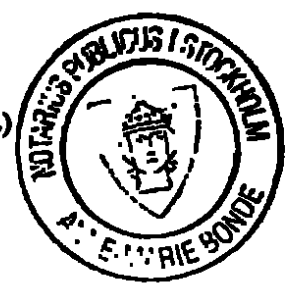
domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Mikael Dahlstrom
DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan

Tore Skjaret
SKJARET, Tore

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)



106
TCL

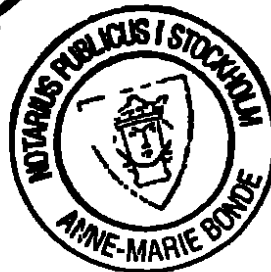
A los 05 días del mes de Noviembre On this day of
2004, compareci personalmente ante mi, 2004 personally appeared before me, a Notary Public,
Notario Publico,

INGEMAR S T A R K E,
SUZANNE A L E N F A L K,
MALIN L E M U R E L L,
MIKAEL, ULF, JOHAN D A H L S T R U M
TORE S K J A R E T

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

Anne-Marie Bonde
NOTARY PUBLIC (Notario Público)
Anne-Marie Bonde



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de
2004, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

1.2
107
[Handwritten signature]

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: INGEMAR STARKE, MIKAEL ULF JOHAN DAHLSTROM, SUZANNE ALENFALK, TORE SKJARET, MALIN LEMURELL, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151:30dortalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(a) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre o actuando así como la facultad de desistir, transigir, comprometerse o sustituirlo en todo o en parte y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias. Asimismo nombro(amos) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S. domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 18-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) and other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm or settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to make substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 18-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

this 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Hoy de de , compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 18th day of July 2003 of

personally appeared before me KEVIN BILL to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of ATTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

On this day of of personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

110
H7

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/L Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G348987

9. Stamp,
timbre:

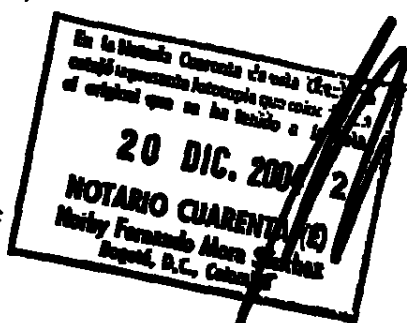
10. Signature: J. Ireland



[Handwritten signature]

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB, domiciliada en SE - 151 Sodertälje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

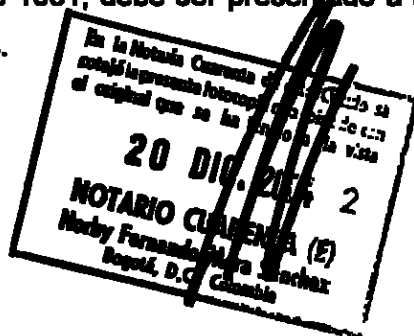
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el **17 de Febrero de 2004**
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVIRI A

112
173

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía	
Código	9795								
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de Identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170322 DE BOGOTA	MASCULINO

Datos de la defunción		
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía		
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.		
Fecha de la defunción	Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM		A- 2094375.
Presupuesto de muerte		
Lugar donde ocurrió la defunción	Fecha de la denuncia	
Documento presentado	Nombre y cargo del denunciante	
Autenticación judicial	ANDRES DIAZ CAMPOS--	
Certificado Médico	R.M. No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documento de Identificación (Clase y número)	Firma
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de Identificación (Clase y número)	Firma

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de Identificación (Clase y número)	Firma

Fecha de inscripción	Nombre y firma del funcionario que inscribe
Año 2004 Mes 10 Día 02	BLANCA LUCIA GONZALEZ RESTREPO
	NOTARIA

PARENTES: ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

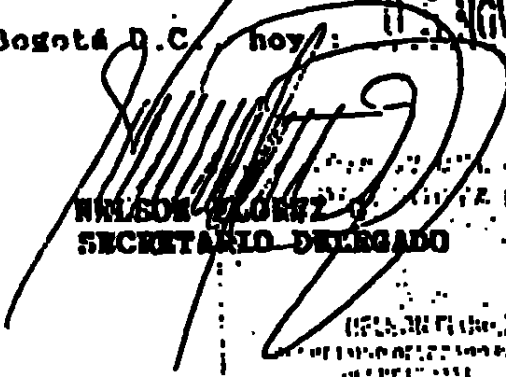
DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

113
COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente nota es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 56224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 11 AGO 2004


NELSON FLORENT
SECRETARIO DELEGADO

113 114

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03001807 00000000
Fecha (AMD): 2005-01-12 16:52:42
Folios: 113
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓		
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: Claudia M Neva

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación N°	05-1807
	Solicitud internacional	PCT/GB03/02499
	Fecha inicio fase nacional	14/01/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1884
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **25 ENE. 2005**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

Brigard & Castr
Abogados

Apartado 3882

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel/Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001807 00000001 Folios: 2
Fecha (MM): 2005-08-19 16:20:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 530 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

AS: 95.830

Señores

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

E. S. D.

REF: Expediente No. 05 001.807 - Solicitud de Patente FASE NACIONAL

Corresp. a la Solicitud Internacional PCT/GB03/02499

a favor de: **ASTRAZENECA AB**

**TITULADA: DERIVADOS DE PÉPTIDOS QUE COMPRENDEN EL GRUPO
TIAZEPINA PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES HIPERLIPIDÉMICAS**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 57492 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad **ASTRAZENECA AB**, según lo acredita el documento de poder presentado en esa División, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 488 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 05-40,319 por valor de \$186.000.

De la señora Jefe atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. No.57492 del C.S.J.

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Agosto 18, 2005
CHP/MEV/hsr.

116
K

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 40,319
FECHA : JUNIO 2 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03001007 00000001 Folios: 2
Fecha (IMP): 2005-06-19 16:20:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

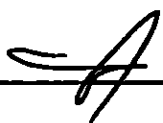
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	28252183	02/06/2005	21,261,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	186,000.00
		TOTAL :	\$ 186,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____


RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____