

QF

Me

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-8249

54. TITULO

DERIVADOS DE PIRROL 2 5-DIONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR

HEPATICO X

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D408/06, 401/06, 207/416,

A61K31/4439, 31/4025, A61P3/10, 28/28, 3/06.

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 100.122

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 66886249 02223088
Fecha (AMD): 2006-01-30 16:31:55
Trámite : 811 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 121

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 11-02-2006

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 Södertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número Cual

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 ☐

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Jonas Boström, Kay Brickmann, Patrik Holm, Pernilla Sandberg, Marianne Swanson, Christer Westerlund

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE, Skärgårdsvägen 984, FIN-21600 Pargas, Finlandia, 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; Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Finlandia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/001114 Fecha 08-07-2004
Publicación Internacional No. WO 2005/005417 A1 Fecha 20-01-2005

Título (54): DERIVADOS DE PIRROL 2,5-DIONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR HEPÁTICO X

7 Clasificación Internacional (51) C07D 405/06, 401/06, 207/416, A61K 44/39, 31/4025, A61P 3/10, 25/28, 3/06.

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

11-07-2003

(31) Número de Solicitud

0316232.8

9 Comprobante de pago No. 05-95.774 - 06-85 Fecha 27-01-2006

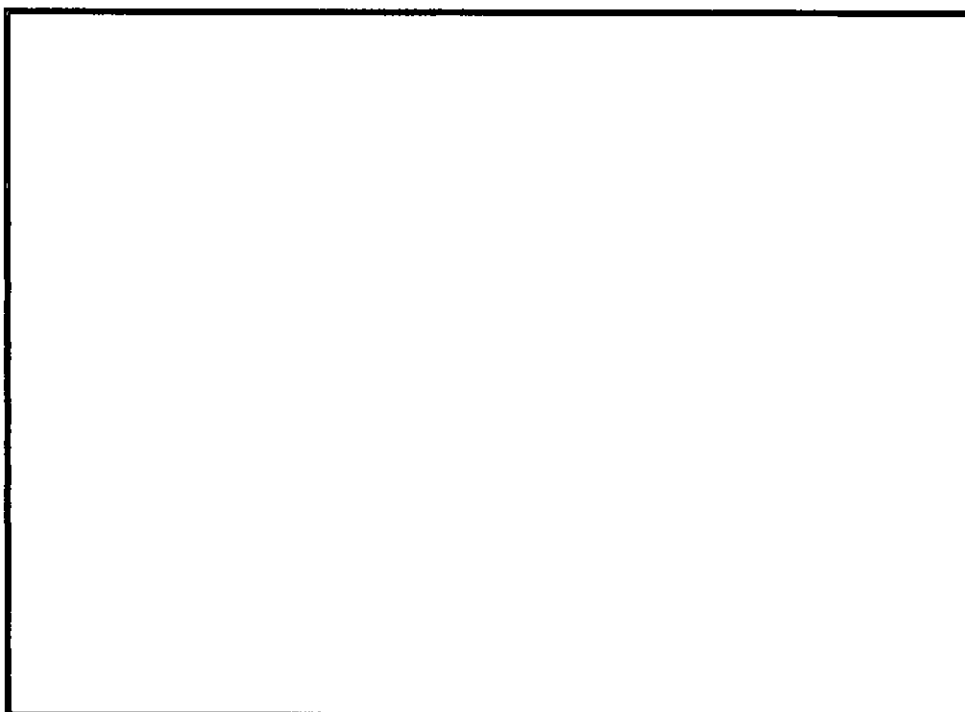
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

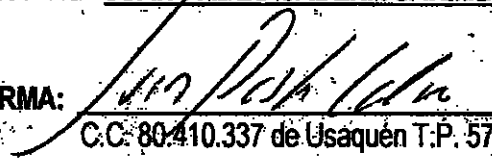
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su 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: 

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.

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06000249 00000000 Folios: 121
Fecha (AMB): 2006-01-30 16:31:35
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE MOCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2929 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 95.774
FECHA : DICIEMBRE 16 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30710812	16/12/2005	32,630,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

4

CIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 05
CHA : ENERO 2 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 86006249 00000000 Folios: 121
Fecha (AMD): 2006-01-30 16:21:35
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FRASE NINCI 411 PRESENTIN
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
IGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32947951	20/06/0102	1,125,000.00

***** C O N C E P T O *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	999 VALOR COMPLEMENTO TARIFA AÑO ANTR	20,000.00
	TOTAL :	20,000.00 ✓

NI: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

* Retiro folio 5 para TARJETERO.

65

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 January 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/005417 A1

(51) International Patent Classification: C07D 405/06,
401/06, 207/416, A61K 31/4439, 31/4025, A61P 3/10,
25/28

MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PI,
PJ, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/001114

(34) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GI,
GM, KH, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BJ, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 8 July 2004 (08.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 11 July 2003 (11.07.2003) (GB)
0316232.8

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, 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, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SI, 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, LJ, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOSTRÖM, Jonas
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). BRICKMANN, Kay [DE/DE]; AstraZeneca R
& D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). HOLM, Patrik
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). SANDBERG, Pernilla [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SWANSON, Marianne
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). WESTERLUND, Christer [SE/SE]; AstraZeneca R
& D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

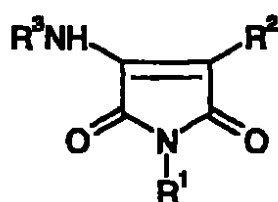
Published:

— 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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, GU, HK, GM, HU, IL, ID, IN, IS, JP, KH,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRROLI-2, 5-DIONE DERIVATIVES AS LIVER X RECEPTOR MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to certain novel compounds of the For-
mula (I) to processes for preparing such compounds, to their utility in modulation of
nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and
in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases such
as atherosclerosis; inflammatory diseases, Alzheimer's disease, lipid disorders (dys-
lipidemia) whether or not associated with insulin resistance, type 2 diabetes and other
manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to
pharmaceutical compositions containing them.

WO 2005/005417 A1

Pyrrole-2,5-dione derivatives as Liver X receptor modulators.**Field of the invention**

5 The present invention relates to certain novel 1-(substituted alkyl)- 3 amino- 4 phenyl- 1H-pyrrole-2,5-dione derivatives, to processes for preparing such compounds, to their utility in modulation of nuclear hormone receptors Liver X Receptor (LXR) α (NR1H3) and/or β (NR1H2) and in treating and/or preventing clinical conditions including cardiovascular diseases such as atherosclerosis; inflammatory diseases, Alzheimer's
10 disease, lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance, type 2 diabetes and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the invention

15 Abnormalities of cholesterol and fatty acid homeostasis, that are reflected as diverse dyslipidemias, are causal of atherosclerosis and consequently cardiovascular disease (CVD). This disease is one of the major health problems in industrialized countries and is reaching the same prevalence in adults in developing nations. Most studies show
20 that statins reduce low density lipoproteins (LDL) cholesterol by 25-30% and the relative risk of coronary events by approximately 30%. While this beneficial effect is significant, effectively 70% of the treated cohort remains with unchanged risk. This has prompted intense research in order to identify other common abnormalities of lipid metabolism that if efficiently treated could improve the results of current CVD therapy.

25 The nuclear hormone receptors LXR α and β use oxysterols as natural ligands. They appear to act as cholesterol sensors with target genes that are required for cholesterol efflux from macrophages, like ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and apoE, as well as gene products, like cholesterol ester transferase protein (CETP) and phospholipid transport
30 protein (PLTP), that are required for the function of high density lipoprotein (HDL) in the reverse cholesterol transport. In addition, LXR upregulates lipoprotein lipase in liver and

macrophages, a function that may stimulate fatty acid uptake and very low density lipoprotein (VLDL) remodeling. In the liver, LXR ligands seem to stimulate the hepatobiliary secretion of cholesterol, a pathway controlled by the ABCG5 and ABCG8. The same cholesterol transporters appear to reduce cholesterol absorption in enterocytes, therefore influencing total body cholesterol balance. These effects of LXR stimulation could explain its remarkable anti-atherosclerotic properties observed in animal models.

Recently the synthetic LXR ligands GW3965 (Glaxo) and T-0901317 (Tularik) were reported to increase glucose tolerance in fat fed obese mouse, which was interpreted to result from reduced hepatic gluconeogenesis and increased glucose uptake in adipocytes Lafitte BA et al. (Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5419-24). Activation of LXR's improves glucose tolerance through coordinated regulation of glucose metabolism in liver and adipose tissue.

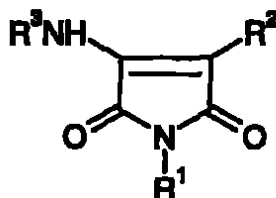
WO00/21927 discloses pyrrole-2,5-diones, which are GSK-3 inhibitors and claimed to be useful in the treatment of dementias such as Alzheimer's disease, manic depression and diabetes. There is no suggestion that these compounds have activity as LXR modulators.

The term "LXR modulator" as used herein, means a small molecule that modulates the biological activities of LXR α and/or LXR β . More specifically, such an LXR modulator either enhances or inhibits the biological activities of LXR. If such a modulator partially or completely enhances the biological activities of LXR, it is a partial or full LXR agonist, respectively. It is the object of the present invention to provide LXR modulators. Another object of this invention is to provide LXR modulator compounds being LXR agonists.

Description of the invention

According to a first aspect of the present invention there is provided a compound of formula I:

3



Formula I

wherein:

R¹ is selected from phenyl(1-4C)alkyl wherein the phenyl is substituted by (1-4C)alkoxycarbonyl or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H or (1-4C)alkyl; heteroaryl(1-4C)alkyl wherein the heteroaryl optionally is substituted by (1-4C)alkyl or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H or (1-4C)alkyl; or a (1-4C)alkyl group which is substituted by one or more of the following: fluoro, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-3C)alkylthio or (1-3C)alkoxy optionally substituted by one or more fluoro;

R² is phenyl;

R³ is selected from phenyl, indolyl or benzofuranyl each optionally substituted by one or more of the following: (1-3C)alkanoyl, (1-3C)alkoxy optionally substituted by one or more fluoro; (1-3C)alkylthio; or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H, (1-3C)alkyl or (1-3C)alkanoyl or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached represent morpholino, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt.

The term heteroaryl means pyridyl, furyl or isoxazolyl each of which is optionally substituted by one or more of the following: (1-4C)alkyl or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H or (1-4C)alkyl.

Further values of **R¹**, **R²** and **R³** in compounds of formula I now follow. It will be understood that such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R¹ is selected from 2-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-methoxypropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, ethoxycarbonylmethyl, 4-*N,N*-dimethylaminobenzyl,

4-methoxycarbonylbenzyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-furylmethyl or (5-methylisoxazol-3-yl)methyl.

R^3 is selected from phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylthiophenyl, 4-morpholinophenyl, 4-acetylamino-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.

In a first group of compounds of formula I

R^1 is selected from 2-methoxyethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 3-methoxypropyl, ethoxycarbonylmethyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or (5-methylisoxazol-3-yl)methyl;

R^2 is phenyl;

R^3 is selected from phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-acetylamino-phenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.

In a second group of compounds of formula I

R^1 is selected from 2-methoxyethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl or 2,2,2-trifluoroethyl;

R^2 is phenyl; and

R^3 is selected from 4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.

In a third group of compounds of formula I

R^1 is selected from 2,2,2-trifluoroethyl, 3-furylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or 3-pyridylmethyl;

R^2 is phenyl; and

R^3 is selected from 4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-morpholinophenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.

In a fourth group of compounds of formula I

R^1 is selected from 6-amino-3-pyridylmethyl or 2-methoxyethyl;

R^2 is phenyl; and

R^3 is selected from 4-morpholinophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl or 4-difluoromethoxyphenyl.

In a fifth group of compounds of formula I

R^1 is selected from 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-furylmethyl, 3-pyridylmethyl, 2,2,2-trifluoroethyl or 2-methoxyethyl;

R^2 is phenyl; and

R^3 is selected from 4-morpholinophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.

10

The compounds of formula I have activity as medicaments. In particular the compounds of formula I are LXR agonists.

Specific compounds of the invention are one or more of the following:

- 15 1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
3-[(4-(Difluoromethoxy)phenyl)amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
N-(4-([2,5-Dihydro-1-(2-methoxyethyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]amino)phenyl)-acetamide
- 20 1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4(methylthio)phenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione
- 25 3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione
3-Phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-4-[(4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino]-1H-pyrrole-2,5-dione
3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione
- 30 3-Anilino-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione
3-[(4-(Difluoromethoxy)phenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

1-[4-(Dimethylamino)benzyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

5 3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Methyl 4-[(3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]benzoate

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

10 1-(3-Furylmethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Ethyl {3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-

15 yl}acetate

3-Phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1H-pyrrole-2,5-dione

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

20 1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione and

1-[(6-Aminopyridine-3-yl)methyl]-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione,

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

25

Certain compounds of the present invention may exist as tautomers. It is to be understood that the present invention encompasses all such tautomers.

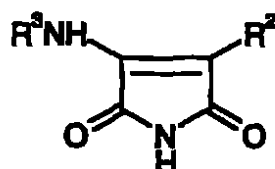
Methods of preparation

30

The compounds of the invention may be prepared as outlined below. However, the invention is not limited to these methods. The compounds may also be prepared as

described for structurally related compounds in the prior art. The reactions can be carried out according to standard procedures or as described in the experimental section.

Compounds of formula I may be prepared by reacting a compound of formula II



II

in which R^2 and R^3 are as previously defined with a compound of formula III

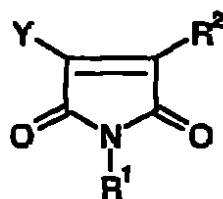


III

in which R^1 is as previously defined in the presence of a dialkyl azodicarboxylate, for example diethyl azodicarboxylate, and a phosphine, for example triphenylphosphine, optionally in the presence of an inert organic liquid for example an ether e.g.

tetrahydrofuran at a temperature in the range of 0°C to 200°C.

Compounds of formula I may also be prepared by reacting a compound of formula IV



IV

in which R^1 and R^2 are as previously defined and Y is a leaving group for example halo e.g. Cl, Br or I with a compound of formula V

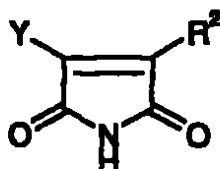
8



V

in which R^3 is as previously defined optionally in the presence of an inert organic liquid for example dimethylformamide optionally in the presence of a base for example potassium carbonate at a temperature in the range of 0°C to 250°C.

Compounds of formula II may be prepared by reacting a compound of formula VI



VI

in which R^2 is as previously defined and Y is a leaving group for example halo eg Cl, Br or I with a compound of formula V



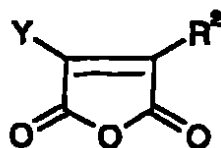
V

in which R^3 is as previously defined optionally in the presence of an inert organic liquid for example dimethylformamide and optionally in the presence of a base for example triethylamine at a temperature in the range of 0°C to 250°C.

Compounds of formula III and V are commercially available or may be prepared by methods known to those skilled in the art.

Compounds of formula IV may be prepared by reacting a compound of formula VII

9



VII

in which R^2 is as previously defined and Y is a leaving group for example halo eg Cl, Br or I with a compound of formula VIII



VIII

in which R^1 is as previously defined optionally in the presence of an organic liquid, for example glacial acetic acid at a temperature in the range of 0°C to 200°C .

- 10 Compounds of formula IV may also be prepared by reacting a compound of formula VI with a compound of formula XI

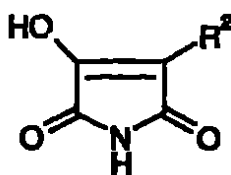


XI

- 15 in which R^1 is as previously defined and L is a leaving group for example halo eg Cl, Br or I in the presence of an inert organic liquid for example dimethylformamide and optionally in the presence of a base for example potassium carbonate at a temperature in the range of -78°C to 200°C .

Compounds of formula VI may be prepared by reacting a compound of formula IX

20

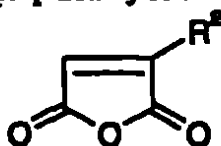


IX

in which R^2 is as previously defined with a halogenating agent for example oxalyl chloride optionally in the presence of an inert organic liquid for example dichloromethane and optionally in the presence of a catalytic amount of dimethylformamide at a temperature in the range of 0°C to 200°C.

5

Compounds of formula VII may be prepared by reacting a compound of formula X



X

in which R^2 is as previously defined with a halogenating agent for example thionyl chloride optionally in the presence of an inert organic liquid for example dichloromethane and optionally in the presence of a base for example pyridine at a temperature in the range of 0°C to 200°C.

10

Compounds of formula VIII, IX, X and XI are commercially available or may be prepared by methods known to those skilled in the art.

15

Certain compounds of formula II and IV are believed to be novel and are claimed herein as useful intermediates in the preparation of compounds of formula I.

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques.

20

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in different order, and/or the individual reactions may be performed at different stage in the overall route (i.e. chemical

25

transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

The expression "inert organic liquid" refers to a solvent which does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Pharmaceutical preparations

- 10 The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form.
- 15 Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutical treatment of humans are about 0.0001-100 mg/kg body weight, preferably 0.01-10 mg/kg body weight.

- 20 Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.7 mg to 700 mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg and 250 mg.
- 25 According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including any of the compounds of the invention, or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

The compounds of formula I are useful for normalization of cholesterol homeostasis, decreasing intestinal cholesterol absorption, improving reverse cholesterol transport, improving HDL functionality, increasing HDL-cholesterol levels, decreasing LDL-cholesterol levels, decreasing cholesterol content of apoB-containing lipoproteins, stimulating cholesterol efflux from vascular cells and/or decreasing the inflammatory response of vascular cells. As a consequence of these properties the compounds of formula I are expected to have anti-atherosclerotic effects.

The compounds of formula I are useful in the prevention or treatment of cardiovascular disease in a mammal, particularly a human. The compounds of formula I are useful in the prevention or treatment of atherosclerosis in a mammal, particularly a human.

Cardiovascular disease includes but is not limited to conditions associated with atherosclerosis, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, and other kinds of dyslipidemia that increase the risk for cardiovascular disease. In particular the compounds of formula I are useful in the treatment or prevention of cardiovascular disease, especially those involving atherosclerosis and hypercholesterolemia.

The compounds of formula I also serve to prevent lipid accumulation in, or remove lipids from, tissue deposits such as atherosclerotic plaques or xanthomas in a patient with atherosclerotic disease manifest by clinical signs such as angina, claudication, bruits, one that has suffered a myocardial infarction or transient ischemic attack, or one diagnosed by angiography, sonography or MRI.

The compounds of formula I also serve to prevent or reduce the risk of developing atherosclerosis, as well as for halting or slowing the progression of atherosclerotic disease once it has become clinically evident, comprising the administration of a prophylactically or therapeutically effective amount, as appropriate, of a compound of formula I to a mammal, including a human, who is at risk of developing atherosclerosis or who already has atherosclerotic disease.

Atherosclerosis encompasses vascular diseases and conditions that are recognized and understood by physicians practicing in the relevant fields of medicine. Atherosclerotic cardiovascular disease including restenosis following revascularization procedures, coronary heart disease (also known as coronary artery disease or ischemic heart disease), cerebrovascular disease including multi-infarct dementia, and peripheral vessel disease including erectile dysfunction are all clinical manifestations of atherosclerosis and are therefore encompassed by the terms "atherosclerosis" and "atherosclerotic disease".

The present compounds of formula I are also useful for the prophylaxis and/or treatment of clinical conditions associated with atherosclerosis such as inherent or induced hypercholesterolemia as well as inherent or induced reduced sensitivity to insulin (insulin resistance syndrome also known as metabolic syndrome) and associated metabolic disorders. These clinical conditions will include, but will not be limited to, general obesity, abdominal obesity, arterial hypertension, hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, type 2 diabetes and the dyslipidaemia characteristically appearing with insulin resistance. This dyslipidaemia, also known as the atherogenic lipoprotein profile, is characterised by moderately elevated non-esterified fatty acids, elevated VLDL triglyceride rich particles, high ApoB levels, low HDL levels associated with low apoAI levels in the presence of small, dense, LDL particles, phenotype B.

The compounds of formula I are expected to be useful in treating patients with combined or mixed hyperlipidemias and dyslipidemias, especially low HDL levels with or without other manifestations of the metabolic syndrome.

Treatment with the compounds of formula I are expected to lower the cardiovascular morbidity and mortality associated with atherosclerosis due to their antidyslipidaemic as well as antiinflammatory properties. The cardiovascular disease conditions include macro-angiopathies of various internal organs causing myocardial infarction, congestive heart failure, cerebrovascular disease and peripheral arterial insufficiency of the lower extremities. The insulin sensitizing effect of the compounds of formula I is also expected to prevent or delay the development of type 2 diabetes from the metabolic syndrome and diabetes of pregnancy. Therefore the development of long-term complications associated

with chronic hyperglycaemia in diabetes mellitus such as the micro-angiopathies causing renal disease, retinal damage and peripheral vascular disease of the lower limbs are expected to be delayed.

The compounds of formula I may also be useful for the prevention or treatment of inflammation and neurodegenerative diseases or neurological disorders. Accordingly, this invention also provides a method for preventing or treating inflammation in the CNS and a method for preventing or treating neurodegenerative diseases or disorders characterized by neuron degeneration, neuron injury or impaired plasticity or inflammation in the CNS. The neurodegenerative diseases or conditions characterized by neuron degeneration and inflammation will include but will not be limited to stroke, Alzheimer's disease, fronto-temporal dementias (taupathies), peripheral neuropathy, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis.

The compounds of formula I are useful in preventing or treating inflammatory conditions or diseases. These diseases or conditions will include but will not be limited to atherosclerotic diseases such as angina pectoris and myocardial infarction as well as inflammatory bowel diseases or conditions such as Crohn's disease, ulcerative colitis and distal proctitis. Compounds of formula I may also be used in other inflammatory conditions of the lung including asthma, adult respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia bronchitis.

Furthermore the compounds of formula I may be useful in treatment of various conditions outside the cardiovascular system whether or not associated with insulin resistance, like polycystic ovarian syndrome, obesity and cancer.

The present invention provides a method of treating and/or preventing dyslipidemias, the insulin resistance syndrome and/or metabolic disorders (as defined above) comprising the administration of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing type 2 diabetes comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing cardiovascular disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 5 The present invention provides a method of treating and/or preventing atherosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 10 The present invention provides a method of treating and/or preventing hypercholesterolemia comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 15 The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 20 The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 25 The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 30 The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating and/or preventing inflammatory conditions comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 5 The present invention provides a method of treating and/or preventing Alzheimer's disease comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 10 The present invention provides a method of treating and/or preventing arteriosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 15 The present invention provides a method of treating and/or preventing conditions associated with a need for improving HDL function comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 20 The present invention provides a method of treating and/or preventing hyperlipidemic conditions comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I to a mammal (particularly a human) in need thereof.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I as a medicament.

- 25 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of dyslipidemic conditions.

- 30 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of insulin resistance and/or metabolic disorders.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease.

5 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of
10 hypercholesterolemia.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport.

15 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption.

20 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the
25 manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory
30 conditions.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's disease.

5 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes.

10 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving HDL function.

15 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of formula I in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidemic conditions.

Combination Therapy

20 The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes, inflammation and obesity. The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in
25 circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compounds of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

30 In another aspect of the present invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with cholesterol biosynthesis inhibitors, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable cholesterol biosynthesis

inhibitors include HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors and squalene epoxidase inhibitors. A suitable squalene synthesis inhibitor is squalenstatin 1 and a suitable squalene epoxidase inhibitor is NB-598.

In this aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an HMG CoA reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitably the HMG CoA reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are statins well known in the art. Particular statins are selected from the group consisting of atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivistatin, pravastatin and simvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, especially sodium or calcium, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A particular statin is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A particularly preferred statin is, however, rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A preferable particular statin is rosuvastatin calcium salt.

In the present application, the term "cholesterol biosynthesis inhibitors" also includes chemical modifications of the HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors and squalene epoxidase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

In another aspect of the present invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor), or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, 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 00/62810, 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 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595 and EP 624 596 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference.

5 Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described in WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 and EP 597 107 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference.

Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiazepines, and the compounds described in the claims, particularly claim 1, of WO 00/01687, WO 96/08484 and WO 97/33882 are incorporated herein by reference. Other suitable classes of IBAT inhibitors are the 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 15 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β -D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582). A further suitable compound possessing IBAT 20 inhibitory activity is S-8921 (EP 597 107).

In another aspect of the present invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a cholesterol absorption antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example azetidinones such as 25 ezetrol (zetia, ezetimibe) and those described in US 5,767,115 which are incorporated herein by reference. Suitable compounds possessing cholesterol absorption antagonist activity have been described, see for instance the compounds described in WO 02/50027, WO 02/66464, WO 04/005247, WO 04/000803, WO 04/000804 and WO 04/000805 which are incorporated herein by reference.

30 In another aspect of the present invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a bile acid sequestrant or pharmaceutically acceptable salts, solvates,

solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable bile acid sequestrants include cholestyramine, cholestipol and cosevelam hydrochloride.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma and/or delta 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, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular 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 and/or delta agonist refers to muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazone (CS-011), netoglitazone (MCC-555), balaglitazone (DRF-2593, NN-2344), clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, pioglitazone, rosiglitazone, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 or TAK-654. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to tesaglitazar ((S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulphonyl-oxyphenyl)ethoxy)phenyl]propanoic acid) and pharmaceutically acceptable salts thereof. In yet another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a pyruvate dehydrogenase kinase (PDK) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, or modulators of nuclear receptors such as retinoid X receptor (RXR), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example those
5 referenced and described in WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a microsomal transfer protein (MTP) inhibitor, or pharmaceutically
10 acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example implipatide and those described in WO 03/004020, WO 03/002533, WO 02/083658 and WO 00/242291, and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference, or those described in Science; 282, 751-54, 1998 which are incorporated herein by reference.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a nicotinic acid derivative, or pharmaceutically acceptable salts, solvates,
15 solvates of such salts or prodrugs thereof, including slow release and combination products, for example, nicotinic acid (niacin), acipimox, nicofuranose, NIASPAN® and nicritrol.
20

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a acyl coenzymeA: cholesterol O-acyltransferase (ACAT) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for
25 example CS-505, eflocimibe (R-12511) and SMP-797.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula I, association with modulators of nuclear receptors such as farnesoid or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in X receptor (FXR), or pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

30 In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in

association with a phytosterol compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example stanols.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with other therapies for the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications, these include biguanide drugs, for example metformin, phenformin and buformin, insulin (synthetic insulin analogues, amylin) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors). An example of an alpha-glucosidase inhibitor is acarbose or voglibose or miglitol. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide or nateglinide.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a sulfonylurea for example: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chloropropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolclamide and tolazamide. Preferably the sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride. Therefore the present invention includes administration of a compound of the present invention in conjunction with one, two or more existing therapies described in this paragraph. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications will be those known in the art and approved for use by regulatory bodies for example the FDA and may be found in the Orange Book published by the FDA. Alternatively smaller doses may be used as a result of the benefits derived from the combination.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with 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, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Particular ACE inhibitors or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or prodrugs thereof, including active metabolites, which can
5 be used in combination with a compound of formula I include but are not limited to, the following compounds: alacepril, alatriopril, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranopril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosfenopril, fosfenopril sodium,
10 fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, hemorphan-4, imidapril, indolapril, indolaprilat, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, moexipril, moexiprilat, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril,
15 temocapril hydrochloride, teprotide,trandolapril,trandolaprilat,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 ramiprilat. Preferred angiotensin II receptor antagonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs
20 thereof for use in combination with a compound of formula I include, but are not limited to, compounds: candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin II receptor antagonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof for use in the present invention are candesartan and candesartan cilexetil.

25 In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an anti-obesity compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example a pancreatic lipase inhibitor e.g. orlistat (EP 129,748) or an appetite (satiety) controlling substance for example sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629), a cannabinoid 1 (CB1) antagonist or inverse agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for

18

example rimonabant (EP 656354) and as described in WO01/70700 or a melanin concentrating hormone (MCH) antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example as described in WO 04/004726.

5 In another aspect of the invention, the compounds of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administrated in association with an anti-inflammatory agent such as glucocorticoids, non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAID) or intestinal anti-inflammatory agents, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable
10 glucocorticoids will include, but will not be limited to betametason, dexametason, methyl prednisolon, prednisolon, prednison, triamcinolon, hydrocortison, cortison and budesonid. Suitable non-steroidal anti-inflammatory agents will include, but will not be limited to indometacin, diclofenac, ibuprofen as well as acetylsalicylic acid. Suitable intestinal anti-inflammatory agents will include, but will not be limited to amino salicylates such as
15 sulfasalazin, mesalazin, olsalazin and balsalazid.

In another aspect of the invention, the compounds of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administrated in association with a cholinesterase inhibitor or an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor
20 antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, such as donepezil, rivastigmin or galantamin or memantin.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating and/or preventing metabolic disorders in a warm-blooded animal, such as man, in need of
25 such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

30

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes and its associated complications 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or preventing 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of dyslipidemia 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of the insulin resistance syndrome 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

10

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

15

In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

20

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory 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 or solvate thereof, or a

25

solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

5 In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's disease 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an
10 effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

In an additional feature of the invention, there is provided a method for the treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis in a warm-blooded animal, such as man, in need of
15 such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

20 In an additional feature of the invention, there is provided a method for treating and/or preventing conditions associated with a need for improving HDL function 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
25 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds

described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

5 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

10

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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, in a first unit dosage form;

15 b) one of the other compounds described in this combination section 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:

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

b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage
25 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 or solvate thereof, or a solvate of such
30 a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 the treatment and/or prophylaxis of metabolic disorders and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of
5 the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 the treatment and/or prophylaxis of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal,
10 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a
15 pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of dyslipidemia in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of
20 the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the
30 manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of atherosclerosis 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of hypercholesterolemia 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption 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, of such or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate

22
23
a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of a conditions
associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels in a warm-blooded animal,
5 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 or solvate thereof, or a solvate of such
a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a
10 pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the
manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of a conditions
associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels in a warm-blooded animal,
such as man.

15 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of
the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such
a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of inflammatory
20 conditions 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 or solvate thereof, or a solvate of such
a salt, and one of the other compounds described in this combination section, or a
25 pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the
manufacture of a medicament for use in the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's
disease in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of
30 the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such
a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of arteriosclerosis 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, and one of the other compounds described in this combination section, 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 and/or prophylaxis of a conditions associated with a need for improving HDL function 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 or solvate thereof, or a solvate of such a salt, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other compounds described in this combination section, 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.

Examples

Abbreviations

DMF	<i>N, N'</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
HPLC	high performance liquid chromatography
LC-MS	liquid chromatography mass spectroscopy
NMR	nuclear magnetic resonance
THF	tetrahydrofuran

	UV	ultra violet
	rt	room temperature
	min.	minutes
	b	broad
5	bs	broad singlet
	d	doublet
	dd	doublet of doublets
	m	multiplet
	s	singlet
10	t	triplet

General Experimental Procedures

Flash column chromatography employed normal phase silica gel 60 (0.040–0.063 mm, Merck) or IST Isolute®SPE columns normal phase silica gel. Purifications were performed

15 on either a Gilson preparative HPLC system with a UV triggered fraction collector, equipped with a ACE C8 5 μ m 250 mm x 20 mm column, or on a Waters preparative HPLC system equipped with a Kromasil C8 10 μ m 250 mm x 21.2 mm column, or on a Waters preparative HPLC system, equipped with an ACE C8 5 μ m 250 mm x 50 mm column or an ACE C8 5 μ m 250 mm x 20 mm column, or on a Waters FractionLynx

20 HPLC system with a mass triggered fraction collector, equipped with a ACE C8 5 μ m 100 mm x 21.2 mm column. ^1H NMR spectra were obtained on a Varian Unity Plus, 400 MHz, operating at 9.3 T, equipped with a 5 mm switchable probe with an inner X-coil, for solutions in CDCl_3 [residual CHCl_3 (δ_{H} 7.23 ppm) as internal standard], $\text{CH}_3\text{CN}-d_3$ [residual CH_3CN (δ_{H} 1.94 ppm) as internal standard], or $\text{DMSO}-d_6$ [residual DMSO (δ_{H}

25 2.50 ppm) as internal standard] at 300K. Chemical shifts are given in ppm. Microwave heating was performed using single node heating in a Smith Creator from Personal Chemistry, Uppsala, Sweden.

Synthesis of Starting Materials and Intermediates

3-Chloro-4-phenylfuran-2,5-dione

To an ice cold solution of phenylmaleic anhydride (5.74 mmol, 1.0 g) in thionyl chloride
5 (6.0 mL) was added drop wise pyridine (11.4 mmol, 0.9 g). The reaction mixture was
stirred for 60 min at 0°C, followed by heating to 75°C for 20 min.. The reaction mixture
was cooled to room temperature and the thionyl chloride was removed *in vacuo*. The crude
residue was suspended in toluene (10 mL), refluxed for 10 min., followed by filtration of
the hot mixture. The filtrate was concentrated to give 1.15 g (96%) of the title. ¹H NMR
10 (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 3H).

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

A solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (0.20 mmol, 42 mg) and 2-
methoxyethylamine (0.20 mmol, 15 mg) in glacial acetic acid (1 mL) was heated in a
15 microwave reactor at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at
reduced pressure. The crude product was used without purification.

3-Chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

A solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (1.00 mmol, 209 mg) and 3-
20 (aminomethyl)-pyridine (1.00 mmol, 26 mg) in glacial acetic acid (4 mL) was heated in a
microwave reactor at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at
reduced pressure. The crude product was used without purification.

3-Chloro-1-[4-(dimethylamino)benzyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

25 To a solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (0.20 mmol, 42 mg) and 4-
dimethylaminobenzylamine dihydrochloride (0.20 mmol, 45 mg) in glacial acetic acid (1
mL) was added triethylamine (0.40 mmol). The mixture was heated in a microwave reactor
at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at reduced pressure. The
reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN
30 → 100% CH₃CN).

24

3-Chloro-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

A solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (0.20 mmol, 42 mg) and 2-aminomethylpyridine (0.20 mmol, 22 mg) in glacial acetic acid (1 mL) was heated in a microwave reactor at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at reduced pressure. The crude product was used without purification.

3-Chloro-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

A solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (0.20 mmol, 42 mg) and 1-amino-3-methoxypropane (0.20 mmol, 18 mg) in glacial acetic acid (1 mL) was heated in a microwave reactor at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at reduced pressure. The crude product was used without purification.

Methyl 4-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]benzoate

A solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (0.24 mmol, 50 mg) and methyl 4-(aminomethyl)benzoate (0.24 mmol, 40 mg) in glacial acetic acid (1 mL) was heated in a microwave reactor at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at reduced pressure. The crude product was used without purification.

3-Chloro-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

A solution of 3-chloro-4-phenylfuran-2,5-dione (1.00 mmol, 209 mg) and 2-aminoethyl methyl sulphide (1.00 mmol, 91 mg) in glacial acetic acid (2 mL) was heated in a microwave reactor at 120°C for two min.. After cooling, the solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between water and CH₂Cl₂. The organic phase was evaporated and the crude product was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 152 mg (54%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.90 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 3.86 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

3-Hydroxy-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Prepared according to literature procedure: C. S. Rooney, et al; J. Med. Chem., Vol. 26 (1983) pp 700-714.

3-Chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

To a suspension of 3-hydroxy-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (25.0 g, 0.13 mol) in dichloromethane (600 mL) under nitrogen was added DMF (36 mL). The suspension was cooled to ice temperature and treated with oxalyl chloride (40.0 g, 0.32 mol). The reaction mixture was subsequently refluxed overnight. After cooling to room temperature silica gel was added and the reaction mixture evaporated to dryness and subjected to flash chromatography (hexane:EtOAc 80:20). Trituration with dichloromethane, filtration and drying gave 17.6 g (64%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (bs, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H).

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

To a solution of 3-chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (4.84 mmol, 1.0 g) in dry DMF (5 mL) was added 4-methoxyaniline (4.87 mmol, 600 mg) and the reaction mixture was subjected to microwave heating single node 150°C, 15 min, followed by 150°C, 10 min.

The solvent was evaporated, and the crude mixture was partitioned between dichloromethane and water. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, concentrated and the residue was purified on SiO₂ (Heptane:EtOAc, 3:1 → 2:1) to give 457 mg (32%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.52-6.47 (m, 2H), 3.58 (s, 3H).

3-Phenyl-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1H-pyrrole-2,5-dione

3-Chloro-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (2.00 mmol, 415 mg), 4-difluoromethoxyaniline (2.00 mmol, 354 mg) and triethylamine (2.00 mmol, 202 mg) were dissolved in DMF (5 mL). The mixture was stirred at 70°C for 20 hours. After cooling, the reaction mixture was filtrated and purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 320 mg (46%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (bs, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H).

25

JH

***tert*-Butyl [5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate**

Prepared according to literature procedure: WO0066557 Linschoten, M. et al, Astrazeneca AB, Nov. 9, 2000.

***tert*-Butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}carbamate**

3-Chloro-4-phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione (1.55 g, 7.47 mmol) was dissolved in DMF (25 mL) under nitrogen atmosphere and cooled in an ice-bath. *tert*-Butyl [5-(bromomethyl)pyridin-2-yl]carbamate (2.14 g, 7.46 mmol) was added followed by anhydrous potassium carbonate (1.03 g, 7.47 mmol) and the mixture was stirred for one and a half hours whereafter the cooling-bath was removed. The mixture was stirred for another two hours and then neutralized with 1% HCl. Water (100 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (50 mL x 3). The extracts were combined, washed with water (100 mL x 2), dried with magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product (3.41 g) was used without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J=2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.83 (bs, 1H), 7.72 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

Examples**Example 1**

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione
3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione (0.20 mmol, 53 mg) and 4-methoxyaniline (0.48 mmol, 59 mg) were dissolved in DMF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 15 mg (21%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (bs, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.61-6.50 (m, 4H), 3.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H).

Example 2**3-[[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione**

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.13 mmol, 36 mg) and 4-difluoromethoxyaniline (0.28 mmol, 45 mg) were dissolved in DMF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 20 min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 13 mg (24%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (bs, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.36 (t, J=74.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)

Example 3**N-(4-[[2,5-Dihydro-1-(2-methoxyethyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-1H-pyrrol-3-yl]amino]phenyl)-acetamide**

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.26 mmol, 70 mg) and 4-aminoacetanilide (0.53 mmol, 79 mg) was dissolved in dry CH₃CN (2 mL) and the reaction mixture was subjected twice to microwave heating single node 140°C for 10 min.. 0.3 mL Water was added and the reaction mixture was purified using HPLC (57% 0.1M ammonium acetate buffer: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) to give 45 mg (45%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.17 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.73 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

Example 4**1-(2-Methoxyethyl)-3-[[4(methylthio)phenyl]amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione**

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.26 mmol, 70 mg) and 4-(methylthio)aniline (0.53 mmol, 73 mg) was dissolved in dry CH₃CN (2 mL) and the reaction mixture was sequentially subjected to microwave heating single node 140°C for 10 min, 140°C for 10 min, and 140°C for 20 min. 0.3 mL Water was added and the reaction mixture was purified using HPLC (57% 0.1M ammonium acetate buffer: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) to give 49 mg (50%) of the title compound. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (bs, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 2H), 3.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

5 Example 5

3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.26 mmol, 70 mg) and 1-(5-aminobenzo[b]furan-2-yl)ethan-1-one (0.53 mmol, 92 mg) was dissolved in dry CH₃CN
10 (2 mL) and the reaction mixture was subjected to microwave heating single node 150°C for 15 min and purified on SiO₂ (EtOAc:heptane, 1:1) to give 18 mg (15%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 7.06 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.98 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

15

Example 6

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-Chloro-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.26 mmol, 70 mg) and 4-morpholinoaniline (0.53 mmol, 94 mg) was dissolved in dry CH₃CN (2 mL) and the
20 reaction mixture was subjected to microwave heating single node 130°C for 10 min and purified on SiO₂ (EtOAc:heptane, 1:1) to give 96 mg (89%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.73 (bs, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.70-6.64 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.58 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H),
25 2.98-2.95 (m, 4H).

Example 7

3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

4-Morpholinoaniline (0.94 mmol, 178 mg) dissolved in dry CH₃CN (2 mL) was added to
30 crude 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (0.47 mmol, 140 mg) and the reaction mixture was subjected to microwave heating single node 130°C for

10 min. 0.3 mL water was added and the reaction mixture was purified using HPLC (57% 0.1M ammonium acetate buffer: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) to give 56 mg (27%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.74 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.97 (t, J=4.8 Hz, 4H).

Example 8

3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

1-(5-Aminobenzo[b]furan-2-yl)ethan-1-one (0.94 mmol, 164 mg) dissolved in dry CH₃CN (2 mL) was added to crude 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (0.47 mmol, 140 mg) and the reaction mixture was subjected to microwave heating single node 130°C for 10 min. 0.3 mL water was added and the reaction mixture was purified using HPLC (57% 0.1M ammonium acetate buffer: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) to give 15 mg (7%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 7H), 4.77 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Example 9

3-Phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1H-pyrrole-2,5-dione

4-(Trifluoromethoxy)aniline (0.94 mmol, 177 mg) dissolved in dry CH₃CN (2 mL) was added to crude 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (0.47 mmol, 140 mg) and the reaction mixture was sequentially subjected to microwave heating single node 140°C for 20 min, 140°C for 120 min, and 140°C for 120 min. 0.3 mL Water was added and the reaction mixture was purified using HPLC (57% 0.1M ammonium acetate buffer: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) to give 92 mg (45%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84-7.78 (m, 2H), 4.77 (s, 2H).

Example 10**3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione**

To a solution of 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (0.50 mmol, 149 mg) in DMF (1 mL) was added 4-methoxyaniline (1.10 mmol, 135 mg). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 77 mg (40%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J₁=4.7 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.26 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=4.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.62-6.50 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

Example 11**3-Anilino-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione**

To a solution of 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (0.25 mmol, 75 mg) in DMF (0.5 mL) was added aniline (0.55 mmol, 51 mg). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 38 mg (43%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (bs, 1H), 8.54 (d, br, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 5H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

Example 12**3-[[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione**

4-(Difluoromethoxy)aniline (0.94 mmol, 149 mg) dissolved in dry CH₃CN (2.3 mL) was added to crude 3-chloro-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (0.39 mmol, 115 mg) and the reaction mixture was subjected to microwave heating single node 140°C, one h. The reaction mixture was purified using HPLC (57% 0.1M ammonium acetate buffer: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) to give 122 mg (75%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.92 (bs, 1H),

7.79-7.74 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.78 (s, 4H), 6.59 (t, $J=74.1$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

Example 13

1-[4-(Dimethylamino)benzyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-Chloro-1-[4-(dimethylamino)benzyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.20 mmol, 68 mg) and 4-methoxyaniline (0.48 mmol, 59 mg) were dissolved in DMF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 11 mg (13%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.15 (bs, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.60-6.51 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

Example 14

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

A mixture of 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.50 mmol, 147 mg), 4-hydroxymethylpyridine (0.75 mmol, 82 mg), diethyl azodicarboxylate (0.75 mmol, 131 mg) and triphenylphosphine (0.75 mmol, 197 mg) in dry THF (2 mL) was heated in a microwave reactor at 120°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 56 mg (29%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (bs, 2H), 7.35-7.29 (m, br, 2H), 7.25 (s, br, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

Example 15

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-Chloro-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione (2.39 mmol, 714 mg) and 4-methoxyaniline (5.26 mmol, 648 mg) were dissolved in DMF (4 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 710 mg (77%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.60-

8.57 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.64-6.53 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

Example 16

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
3-Chloro-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.20 mmol, 56 mg) and 4-methoxyaniline (0.48 mmol, 59 mg) were dissolved in DMF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 11 mg (15%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (bs, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.94 (m, 2H).

Example 17

Methyl 4-[(3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]benzoate
Methyl 4-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]benzoate (0.24 mmol, 85 mg), 4-methoxyaniline (0.26 mmol, 33 mg) and triethylamine (0.29 mmol, 29 mg) were dissolved in DMF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for five min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 32 mg (30%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.62-6.52 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

Example 18

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione
3-Chloro-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.40 mmol, 113 mg) and 4-methoxyaniline (0.88 mmol, 109 mg) were dissolved in DMF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 150°C for 10 min.. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between water and CH₂Cl₂. The organic phase was evaporated and purified by flash chromatography using a

pre-packed silica column. The desired product was eluted with heptane/EtOAc 2:1. Yield 118 mg (80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (bs, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 3.83 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

Example 19

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

To a solution of 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.17 mmol, 50 mg), 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0.19 mmol, 21 mg), diethyl azodicarboxylate (0.19 mmol, 33 mg) in dry THF (1 mL) was added triphenylphosphine (0.19 mmol, 49 mg) in dry THF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 130°C for six min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 51 mg (77%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (bs, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 4H), 3.89 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 2H).

Example 20

1-(3-Furylmethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

To a solution of 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.17 mmol, 50 mg), 3-furanmethanol (0.19 mmol, 18 mg), diethyl azodicarboxylate (0.19 mmol, 33 mg) in dry THF (1 mL) was added triphenylphosphine (0.19 mmol, 49 mg) in dry THF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 130°C for six min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 17 mg (27%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.62-6.51 (m, 4H), 6.48 (bs, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

Example 21

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

A solution of 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (2.11 mmol, 620 mg), diethyl azodicarboxylate (2.11 mmol, 367 mg) and triphenylphosphine (2.11 mmol, 553 mg) in dry THF (2 mL) was prepared in sealed reaction vessel. 2,2,2-

29

trifluoroethanol (2.11 mmol, 211 mg) was added. The mixture was stirred at 40°C for 19 hours. Acetonitrile was added until some triphenylphosphine oxide was precipitated. The reaction mixture was filtered and purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 260 mg (33%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (bs, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.64-6.52 (m, 4H), 4.23 (q, J=8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H).

Example 22

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

To a solution of 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.17 mmol, 50 mg), 5-methylisoxazole-3-methanol (0.19 mmol, 21 mg) and diethyl azodicarboxylate (0.19 mmol, 33 mg) in dry THF (1 mL) was added triphenylphosphine (0.19 mmol, 49 mg) in dry THF (1 mL). The mixture was heated in a microwave reactor at 130°C for six min.. After cooling, the reaction mixture was purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 14 mg (21%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (bs, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 4H), 6.03 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.39 (d, J=0.7 Hz, 3H).

Example 23

Ethyl {3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl}acetate

To a solution of 3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione (0.34 mmol, 100 mg) in dry THF (1.0 mL) under an atmosphere of N₂ at room temperature was added ethyl glycolate (0.34 mmol, 35 mg). The reaction mixture was cooled to 0°C and tributylphosphine (0.17 mmol, 34 mg) was added followed by 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (0.36 mmol, 84 mg). After stirring at 0°C for 10 min., the reaction mixture was brought to room temperature and the stirring was continued for 26 h. The reaction mixture was diluted with CH₃CN:water 1:1 (2 mL) and purified using HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 38.5 min., 25 mL/min.) to give 53 mg (41%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-

7.17 (bs, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Example 24

3-Phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1H-pyrrole-2,5-dione

A mixture of 3-phenyl-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1H-pyrrole-2,5-dione (0.63 mmol, 220 mg), diethyl azodicarboxylate (0.70 mmol, 121 mg) and triphenylphosphine (0.70 mmol, 182 mg) in dry THF (4 mL) was prepared in sealed reaction vessel. 2,2,2-Trifluoroethanol (0.70 mmol, 70 mg) was added. The mixture was first stirred at rt. for three days, then at 40°C for two hours and finally at 100°C for 30 min. in a microwave reactor. The reaction mixture was filtered and purified by HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) to give 7 mg (3%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, br, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 2H), 4.24 (q, J=8.6 Hz, 2H).

Example 25

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

To a solution of *tert*-butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)methyl]pyridin-2-yl} carbamate (0.86 mmol, 357 mg) in dry DMF (1.0 mL) was added 4-methoxyaniline (0.96 mmol, 118 mg) and anhydrous potassium carbonate (0.96 mmol, 133 mg) and the reaction mixture was subjected to microwave heating single node at 150°C for 15 min. The reaction mixture was purified using HPLC (95% 0.1M ammonium acetate buffer: 5% CH₃CN → 5% 0.1M ammonium acetate buffer: 95% CH₃CN, 10 min., 25 mL/min.) to give 102 mg (29%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.6 Hz, J=2.3 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.62-6.49 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

Example 26

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

31 30

A mixture of *tert*-butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)methyl]pyridin-2-yl} carbamate (0.70 g, 1.7 mmol) and 4-(difluoromethoxy)-aniline (0.54 g, 3.4 mmol) in DMF (4 mL) was heated in a microwave reactor at 150°C for eight min.. The solvent was evaporated and the residue was purified on a column (Isolute® SI, 10g/70 mL), using CH₂Cl₂ and then CH₃OH/ CH₂Cl₂ (1:99, 2:98 and then 5:95) as eluant, to give 0.4 g (54%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (bs, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.91 (d, J=8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9 Hz, 2H), 6.63 (d, J=9 Hz, 2H), 6.33 (t, J=74 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

Example 27

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1*H*-pyrrole-2,5-dione

A mixture of *tert*-Butyl {5-[(3-chloro-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)methyl]pyridin-2-yl} carbamate (0.85 g, 2.06 mmol) and 4-morpholinoaniline (0.73 g, 4.12 mmol) in DMF (4 mL) was heated in a microwave reactor at 150°C for 10 min.. Preparative HPLC (C18, 50x250 mm, 60% 0.1M ammonium acetate buffer:40% CH₃CN → 100% CH₃CN) gave 0.39 g (42%) of the title compound. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (bs, 1H), 7.55 (dd, J= 8, 2 Hz, 1H), 7.28-7.23 (br, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.95 (dd, J= 8, 2 Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 4H), 6.44 (d, J= 8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.62-4.53 (br, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H).

BIOLOGICAL ACTIVITY

CO-ACTIVATOR RECRUITMENT ASSAY

The Ligand Binding Domain (LBD) of human LXRalpha (amino acid 205-447) and LXRbeta (amino acid 216-461) was produced by recombinant techniques in *E. coli*. A fragment of the human Steroid Receptor Co-Activator-1 (SRC-1) was produced as a synthetic peptide. An anti-6His-antibody coupled with Europium (Eu³⁺) was used to recognize the His-tag on the LXR-LBD and Allophycocyanin (APC) coupled to streptavidin was used to recognize the biotinylated SRC-1. Agonist binding to LXRalpha or LXRbeta enhances the affinity of LXR towards SRC-1 and thereby brings Eu³⁺ and

APC in close proximity. Eu^{3+} is excited at 337 nm and emits light at 620 nm. This emission, when in close proximity, excites APC to emit light at 665 nm.

Dilution plates with compounds in DMSO were further diluted in buffer (20mM
5 [Tris(hydroxymethyl)aminomethane] pH 7.5, 0.125% CHAPS [3-[(3-Cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate], 2mM DTT (Dithiothreitol) and 0.05% BSA (Bovine Serum Albumin)) in order to reduce DMSO concentration, 0.5 μl to 13.5 μl . To this, 6 μl assay mix was added and the plates (384-well V-groove plates) were incubated at room temperature for 60 to 80 min.. The assay mix has the following final
10 concentrations; LXRalpha mix: 0.06 $\mu\text{g/mL}$ Eu-labelled anti-6x His Ab, 1.15 $\mu\text{g/mL}$ Streptavidin APC, 30 nM SRC-1 peptide and 0.9 $\mu\text{g/mL}$ LXRalpha in buffer and LXRbeta mix; 0.06 $\mu\text{g/mL}$ Eu-labelled anti-6x His Ab, 1.15 $\mu\text{g/mL}$ Streptavidin APC, 90 nM SRC-1 peptide and 0.2 $\mu\text{g/mL}$ LXRbeta in buffer. Time-resolved fluorescence readings were done in a Wallac Victor reader at 665 nm followed by reading at 615 nm. The LXR ligand, 22-R
15 Hydroxycholesterol at 50 μM was used as the 100% control.

TRANSACTIVATION ASSAY

Expression vectors were prepared by inserting the ligand binding domain cDNA (complementary DNA) of human LXRalpha (amino acid 205-447) and LXRbeta (amino
20 acid 216-461) in frame with, 3' to the yeast GAL4 transcription-factor DNA binding domain and the nuclear localization signal from the T-antigen of Polyoma Virus in the eucaryotic expression vector pSG5 (Stratagene) . The resulting expression vectors pSGAL-LXRalpha and pSGAL-LXRbeta were used in cotransfection experiments together with the pGL3 luciferase reporter plasmid containing a minimal SV40 promoter
25 and five copies of the UAS GAL4 recognition site. 2.5 μg pSGAL-LXRalpha or beta were mixed with 25 μg pGL3 5xUAS and 22.5 μg pBluscript in 0.95 mL ice cold PBS containing approx. 4-9 milj. U2/OS osteosarcoma cells. After a five minute incubation on ice the cell/DNA mixture was electroporated in 0.4 cm cuvettes at 960 μF , 230 V using a BioRad electroporator and diluted to 0.32 milj cells /mL in complete DMEM (Dulbecco's
30 Modified Eagle Medium) medium (Gibco 31966-021). Cells from at least two electroporations were pooled in order to avoid variations between different electroporations. 25 μl diluted, electroporated cells, were seeded onto 384-well plates (0.8

32 31

x 10⁴ cells/well) and the cells were allowed to adhere for 2 h at 37°C, 5% CO₂ in a cell culture incubator. Dilution plates with compounds in DMSO were further diluted in DMEM w/o phenol red (Gibco 11880-028) including 10% FBS (Foetal Bovine Serum), 1% PEST (Penicillin Streptomycin), 20mM Hepes, 2mM L-Glutamine and 0.36% Glucose
5 (2.5 µl to 97.5 µl) in order to reduce DMSO concentration. 7 µl of this was added to the electroporated cells in 384-well plates and incubation was continued for 48 h in a cell culture incubator, after which cells were lysed by adding 32 µl/well LucLite luciferase substrate. Luciferase activity was measured using the "Luminescence 384 protocol" in the Wallac Victor reader after 15 min. incubation at room temperature. The LXR ligand,
10 Tularik T0901317, at 1µM was used as the 100% control.

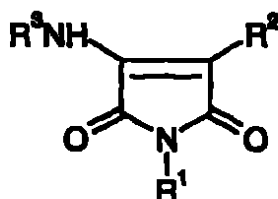
The compounds of formula I have an EC₅₀ of less than 50 µmol/l for LXRalpha and/or beta in coactivator recruitment assays and/or reporter gene assays. For example, the compounds of Examples 13 and 22 were EC₅₀'s of 0.15 µmol/l and 0.11 µmol/l in coactivator
15 recruitment assays, respectively.

In addition the compounds of the present invention exhibit improved physical and/or chemical and/or DMPK (Drug Metabolism and Pharmacokinetic) properties, for example they exhibit improved metabolic stability *in vitro*, and/or exhibit favourable
20 pharmacological effects *in vivo*. The compounds also have a promising toxicological profile.

CLAIMS

1. A compound of Formula I:

5



Formula I

wherein

10 R^1 is selected from phenyl(1-4C)alkyl wherein the phenyl is substituted by (1-4C)alkoxycarbonyl or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H or (1-4C)alkyl; heteroaryl(1-4C)alkyl wherein the heteroaryl optionally is substituted by (1-4C)alkyl or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H or (1-4C)alkyl; or a (1-4C)alkyl group which is substituted by one or more of the following: fluoro, (1-4C)alkoxycarbonyl, (1-3C)alkylthio or (1-3C)alkoxy optionally substituted by one or more fluoro;

15

R^2 is phenyl;

R^3 is selected from phenyl, indolyl or benzofuranyl each optionally substituted by one or more of the following: (1-3C)alkanoyl, (1-3C)alkoxy optionally substituted by one or more fluoro; (1-3C)alkylthio; or a group of formula NR^aR^b in which R^a and R^b independently represent H, (1-3C)alkyl or (1-3C)alkanoyl or R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached represent morpholino, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt.

20

2. A compound according to claim 1 in which R^1 is selected from 2-methoxyethyl, 2-methylthioethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-methoxypropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, ethoxycarbonylmethyl, 4-*N,N*-dimethylaminobenzyl, 4-methoxycarbonylbenzyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-furylmethyl or (5-methylisoxazol-3-yl)methyl.

25

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

3. A compound according to either claim 1 or claim 2 in which R³ is selected from phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-methylthiophenyl, 4-morpholinophenyl, 4-acetylamino-phenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.
- 5 4. A compound according to claim 1 in which R¹ is selected from 2-methoxyethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 3-methoxypropyl, ethoxycarbonylmethyl, 2-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl, 4-pyridylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or (5-methylisoxazol-3-yl)methyl;
R² is phenyl;
- 10 R³ is selected from phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-acetylamino-phenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.
5. A compound according to claim 1 in which R¹ is selected from 2-methoxyethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-pyridylmethyl or 2,2,2-trifluoroethyl;
15 R² is phenyl; and
R³ is selected from 4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl or 4-morpholinophenyl.
6. A compound according to claim 1 in which R¹ is selected from 2,2,2-trifluoroethyl, 3-furylmethyl, 6-amino-3-pyridylmethyl or 3-pyridylmethyl;
20 R² is phenyl; and
R³ is selected from 4-methoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl, 4-morpholinophenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.
- 25 7. A compound according to claim 1 in which R¹ is selected from 6-amino-3-pyridylmethyl or 2-methoxyethyl;
R² is phenyl; and
R³ is selected from 4-morpholinophenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl or 4-difluoromethoxyphenyl.
- 30 8. A compound according to claim 1 in which R¹ is selected from 6-amino-3-pyridylmethyl, 3-furylmethyl, 3-pyridylmethyl, 2,2,2-trifluoroethyl or 2-methoxyethyl;

R^2 is phenyl; and

R^3 is selected from 4-morpholinophenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-difluoromethoxyphenyl or 2-acetyl-5-benzofuranyl.

9. A compound selected from one or more of the following:

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

N-(4-[(2,5-Dihydro-1-(2-methoxyethyl)-2,5-dioxo-4-phenyl-1H-pyrrol-3-

yl)amino]phenyl)-acetamide

1-(2-Methoxyethyl)-3-[[4(methylthio)phenyl]amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-1-(2-methoxyethyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

1-(2-Methoxyethyl)-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-

dione

3-[(2-Acetyl-5-benzofuranyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-

dione

3-Phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-4-[[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino]-1H-pyrrole-2,5-

dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-Anilino-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[[4-(Difluoromethoxy)phenyl]amino]-4-phenyl-1-(pyridin-3-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-

dione

1-[4-(Dimethylamino)benzyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-

dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(pyridin-2-ylmethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-(3-methoxypropyl)-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

Methyl 4-({3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-

yl)methyl}benzoate

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[2-(methylthio)ethyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

33

33

1-(3-Furylmethyl)-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrrole-2,5-dione

3-[(4-Methoxyphenyl)amino]-1-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

5 Ethyl {3-[(4-methoxyphenyl)amino]-2,5-dioxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl} acetate

3-Phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-4-{[4-(trifluoromethoxy)phenyl]amino}-1H-pyrrole-2,5-dione

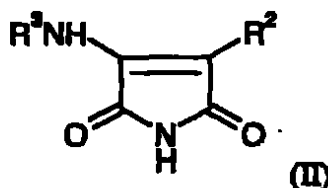
1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-[(4-methoxyphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

1-[(6-Aminopyridin-3-yl)methyl]-3-{[4-(difluoromethoxy)phenyl]amino}-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione and

1-[(6-Aminopyridine-3-yl)methyl]-3-[(4-morpholin-4-ylphenyl)amino]-4-phenyl-1H-pyrrole-2,5-dione

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

10. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1-9, wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 1, comprising the step of reacting a compound of formula II,



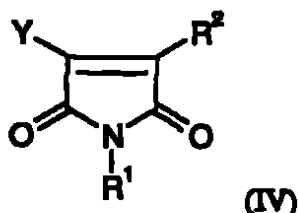
wherein R_2 and R_3 are as defined in claim 1, with a compound of formula III,



wherein R_1 is as defined in claim 1, in the presence of dialkyl azodicarboxylate, for example diethyl azodicarboxylate, and a phosphine, for example triphenylphosphine, optionally in the presence of an inert organic liquid, for example an ether such as tetrahydrofuran, at a temperature in the range of 0°C to 200°C.

11. A process for the preparation of a compound according to any one of claims 1-9,

wherein R_1 , R_2 and R_3 are as defined in claim 1, comprising the step of reacting a compound of formula IV,



wherein R_1 and R_2 are as defined in claim 1 and Y is a leaving group such as for example halogen (Cl, Br, I), with a compound of formula V,



wherein R_3 is as defined in claim 1, optionally in the presence of an inert organic liquid, for example dimethylformamide, and optionally in the presence of a base, for example potassium carbonate, at a temperature in the range of 0°C to 250°C.

12. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1-9 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

13. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in therapy.

14. The use of a compound according to any of claims 1-9 for the manufacture of a medicament for the modulation of the nuclear hormone receptors LXR α and/or β .

15. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease.

16. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of atherosclerosis.

17. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia.

18. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport.
- 5 19. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption.
- 10 20. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels.
- 15 21. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels.
22. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of inflammatory conditions.
- 20 23. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's disease.
24. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis.
- 25 25. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes.
- 30 26. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving HDL function.

27. The use of a compound according to any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance.

5 28. A method of treating and/or preventing lipid disorders (dyslipidemia) whether or not associated with insulin resistance comprising the administration of a compound according to any one of claims 1-9 to a mammal in need thereof.

10 29. A method for treatment and/or prophylaxis of cardiovascular disease comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

15 30. A method of treating and/or preventing atherosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound of formula I according to any one of claims 1-9 to a mammal in need thereof.

31. A method for treatment and/or prophylaxis of hypercholesterolemia comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

20 32. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

25 33. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing intestinal cholesterol absorption comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

30 34. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for increasing HDL-cholesterol levels comprising administering to a mammal, including man,

35
36

in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

35. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for decreasing LDL-cholesterol levels comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

36. A method for treatment and/or prophylaxis of inflammatory conditions comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

37. A method for treatment and/or prophylaxis of Alzheimer's disease comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

38. A method for treatment and/or prophylaxis of arteriosclerosis comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

39. A method for treatment and/or prophylaxis of type 2 diabetes comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

40. A method for treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for improving HDL function comprising administering to a mammal, including man, in need of such a treatment an effective amount of a compound as defined in any of claims 1-9.

41. A pharmaceutical formulation for use in the treatment and/or prophylaxis of conditions associated with a need for modulation of the nuclear hormone receptors LXR α and/or β , comprising a compound according to any one of claims 1-9 as active ingredient in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

42. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in any one of claims 1 to 9 combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of conditions or disorders associated with the development and progress of atherosclerosis such as
- 5 hypertension, dyslipidemias, hyperlipidaemias, hypercholesterolemias, type 2 diabetes, inflammation, obesity as well as conditions associated with a need for improving reverse cholesterol transport and/or decreasing intestinal cholesterol absorption.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN PARA PATENTES
(PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual



(43) Fecha de Publicación Internacional
Enero 20 de 2005 (20.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación
Internacional

WO 2005/005417 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente⁷: C07D 405/06,
401/06, 207/416, A61K 31/4439, 31/4025, A61P 3/10,
25/28

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/SE2004/001114

(22) Fecha de Presentación Internacional: Julio 8, 2004
(08.07.2004)

(25) Idioma de la Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
0316232.8 Julio 11, 2003 (11.07.2003) GB

(71) Solicitante (Para todos los estados designados salvo
US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje
(SE).

(72) Inventores

(75) Inventores/Solicitantes (únicamente para USA):
BOSTRÖN, Jonas [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal,
S-431 83 Mölndal (SE). BRICKMANN, Kay [DE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
HOLM, Patrik [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-
431 83 Mölndal (SE). SANDBERG, Pernilla [SE/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
SWANSON, Marianne [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). WESTERLUND,
Christer [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83
Mölndal (SE).

(74) Agente: ASTRAZENECA, Global Intellectual Property, S-
151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (salvo si se indica en contrario, para
todas las protecciones nacionales disponibles): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Estados Designados (salvo si se indica en contrario,
para todas las protecciones nacionales disponibles):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT,
LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Declaración bajo la Regla 4.17:

— en cuanto al derecho de los solicitantes de solicitar
y recibir una patente (Regla 4.17(ii)) para las
siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patenti (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente de Eurasia (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), OAPI patenti (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG)

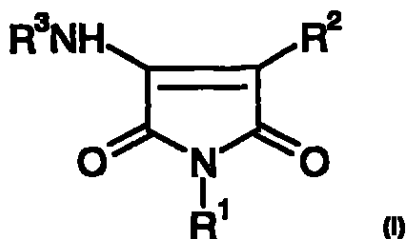
Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del plazo para corregir las
reivindicaciones y para volverla a publicar en
caso de recibir correcciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, consulte
las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al principio de cada ejemplar regular de la
Gaceta de PCT.

WO 2005/005417 A1

(54) Título: DERIVADOS DE PIRROL 2,5-DIONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR HEPÁTICO X.



(57) Extracto: La presente invención se relaciona con ciertos compuestos novedosos de Fórmula (I) con procesos para preparar dichos compuestos, con su utilidad en la modulación de receptores nucleares de hormona Receptor Hepático X (LXR) α (NR1H3) y/o β (NR1H2) y con el tratamiento y/o la prevención de estados clínicos que incluyen enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de lípidos (dislipidemias) asociadas o no con la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y otras manifestaciones del síndrome metabólico, con métodos para su uso terapéutico y con las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Campo de la invención

La presente invención, se relaciona con ciertos derivados novedosos 1-(alquilo sustituido)-3 amino- 4 fenil-1*H*- pirrol-2,5-diona, con procesos para preparar dichos compuestos, con su utilidad en la modulación de receptores nucleares de hormona Receptor Hepático X (LXR) α (NR1H3) y/o β (NR1H2) y con el tratamiento y/o la prevención de estados clínicos que incluyen enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedades inflamatorias, enfermedad de Alzheimer, desórdenes de lípidos (dislipidemias) asociados o no con la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y otras manifestaciones del síndrome metabólico, con métodos para su uso terapéutico y con las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

Las anomalías del colesterol y de la homeostasis del ácido graso, las cuales se reflejan como diversas dislipidemias, son una causal de la aterosclerosis y por lo tanto de la enfermedad cardiovascular (CVD). Esta enfermedad es uno de los problemas de salud más serios en los países industrializados y está alcanzando la misma prevalencia en adultos de los países en desarrollo. La mayoría de los estudios muestra que las estatinas reducen el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) entre un 25-30% y el riesgo relativo de un suceso coronario en aproximadamente un 30%. Aunque este efecto benéfico es significativo, efectivamente el 70% de los cohortes tratados no reportan una variación de riesgo. Lo anterior ha estimulado la investigación enormemente y se ha tratado de identificar otras anomalías comunes del metabolismo de lípidos las cuales, si se tratan con eficacia, podrían mejorar los resultados de la actual terapia para CVD.

Los receptores nucleares de las hormonas LXR α y β utilizan oxiteroles como sus ligandos naturales. Parece que estos actúan como sensores del colesterol

39

con unos genes objetivo que se requieren para la salida del colesterol de los macrófagos, como el transportador de tipo ABC A1 (ABCA1) y apoE, al igual que productos de genes, como la proteína de transferencia de los ésteres del colesterol (CETP) y la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) requeridos para la función de la lipoproteína de alta densidad en mejorar el transporte reverso de colesterol. Adicionalmente el LXR aumenta la lipasa lipoproteica en el hígado y los macrófagos, una función que puede estimular la absorción de ácido graso y una remodelación de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). En el hígado, parece que los ligandos LXR estimulan la secreción hepatobiliar del colesterol, una ruta controlada por el ABCG5 y el ABCG8. Parece que los mismos transportadores de colesterol reducen la absorción en los enterocitos, influenciando de esta forma el equilibrio total del colesterol en el organismo. Estos efectos de estimulación del LXR podrían explicar sus sorprendentes propiedades antiateroescleróticas observadas en modelos animales.

Recientemente se reportó que los ligandos sintéticos LXR GW3965 (Glaxo) y T-0901317(Tularik) aumentan la tolerancia a la glucosa en ratones obesos alimentados con una dieta alta en grasa, lo cual se interpretó como el resultado de una gluconeogénesis hepática reducida y una mayor absorción de adipositos, Lafitte BA y colaboradores (Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29; 100 (9):5419-24). La activación de los LXRs mejora la tolerancia a la glucosa mediante una regulación coordinada del metabolismo de la glucosa en el hígado y el tejido adiposo.

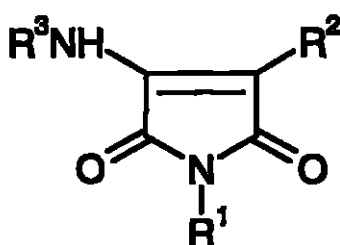
WQ00/21927 divulga pirrol-2,5-dionas, que son inhibidores GSK-3 y se argumenta que son útiles en el tratamiento de demencias como la enfermedad de Alzheimer, maníaco depresión y diabetes. No hay indicaciones de que estos compuestos tienen actividades como moduladores LXR.

El término "modulador LXR" como se utiliza en la presente, significa una pequeña molécula que modula las actividades biológicas de LXR α y/o LXR β . Más específicamente, dicho modulador LXR aumenta o reduce las actividades

biológicas del LXR. Si dicho modulador aumenta parcialmente o totalmente las actividades del LXR, es un agonista de LXR parcial o total, respectivamente. El objetivo de la presente invención es disponer moduladores LXR. Otro objetivo de esta invención es proveer compuestos de moduladores LXR que sean agonistas de LXR.

Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se dispone un compuesto de fórmula I :



Fórmula I

donde:

R^1 se selecciona entre fenil(1-4C) alquilo donde el fenilo se sustituye por (1-4C) alcoxicarbonilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C)alquilo; heteroaril(1-4C)alquilo donde el heteroarilo opcionalmente se sustituye por (1-4C)alquilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C) alquilo; o un grupo alquilo (1-4C) que se sustituye por uno o varios de los siguientes: fluoro, (1-4C)alcoxicarbonilo, (1-3C)alquiltio o (1-3C)alcoxi opcionalmente sustituido por uno o varios fluoro;

R^2 es fenilo;

R^3 se selecciona entre fenilo, indolilo o benzofuranilo cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios de los siguientes: (1-3C)alcanoilo, (1-3C)alcoxi opcionalmente sustituido por uno o varios fluoro; (1-3C)alquiltio; o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H, (1-3C)alquilo o (1-3C)alcanoilo o R^a y R^b junto con el átomo de hidrógeno al cual están adheridos representan morfolino, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal.

41

El término heteroarilo significa piridilo, furilo o isoxazolilo cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o varios de los siguientes: (1-4C)alquilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C)alquilo.

A continuación siguen otros valores de R^1 , R^2 y R^3 en compuestos de fórmula I. Se entenderá que dichos valores se podrán emplear cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones definidas más arriba o más abajo.

R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-metoxipropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, etoxicarbonilmetilo, 4-*N,N*-dimetilaminobencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 6-amino-3-piridilmetilo, 3-furilometilo o (5-metilisoxazol-3il) metilo.

R^3 se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

En un primer grupo de compuestos de fórmula I

R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3-metoxipropilo, etoxicarbonilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 6-amino-3-piridilmetilo o (5-metilisoxazol-3il) metilo;

R^2 es fenilo;

R^3 se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-difluorometoxifenilo o 4-morfolinofenilo.

En un segundo grupo de compuestos de fórmula I

R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 6-amino-3-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;

R² es fenilo; y

R³ se selecciona entre 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-morfolinofenilo.

En un tercer grupo de compuestos de fórmula I

R¹ se selecciona entre 2,2,2-trifluoroetilo, 3-furilometilo, 6-amino-3-piridilmetilo o 3-piridilmetilo;

R² es fenilo; y

R³ se selecciona entre 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-morfolinofenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

En un cuarto grupo de compuestos de fórmula I

R¹ se selecciona entre 6-amino-3-piridilmetilo o 2-metoxietilo;

R² es fenilo; y

R³ se selecciona entre 4-morfolinofenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-difluorometoxifenilo.

En un quinto grupo de compuestos de fórmula I

R¹ se selecciona entre 6-amino-3-piridilmetilo, 3-furilometilo, 3-piridilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-metoxietilo;

R² es fenilo; y

R³ se selecciona entre 4-morfolinofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

Los compuestos de fórmula I tienen actividad como medicamentos. En particular los compuestos de fórmula I son agonistas de LXR.

Los compuestos específicos de la invención son uno o varios de los siguientes:

1-(2-Metoxietil)-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2, 5-diona

3-{[4-(Difluorometoxi)fenil]amino}-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

N-(4-{[2,5-Dihidro-1-(2-metoxietil)-2,5-dioxo-4-fenil-1H-pirrol-3-il]amino}fenil)-acetamida

43

1-(2-Metoxietil)-3-{[4(metiltio)fenil]amino}-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(2-Acetil-5-benzofuranil)amino]-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

1-(2-Metoxietil)-3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(2-Acetil-5-benzofuranil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-Fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-Anilino-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-{[4-(Difluororaetoxi)fenil]amino}-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

1-[4-(Dimetilamino)bencil]-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-(3-metoxipropil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Metilo 4-(3-[(4-metoxifenil)amino]-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil)benzoato

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-[2-(metiltio)etil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrol-2,5-diona

1-(3-Furilometil)-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Etilo {3-[(4-metoxifenil)amino]-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il} acetato

3-Fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirrol-2,5-diona

1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona y

1-[(6-Aminopiridina-3-il)metil]-3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona,

44

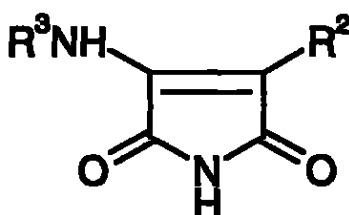
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Se deberá entender que la presente invención comprende todos dichos tautómeros.

Métodos de preparación

Los compuestos se pueden preparar como se describe a continuación. Sin embargo, la invención no está limitada a estos métodos. Los compuestos también se pueden preparar como se describe para unos compuestos estructuralmente relacionados en la anterioridad. Las reacciones se pueden desarrollar de acuerdo con unos procedimientos estándar o como se describe en la sección experimental.

Se pueden preparar compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en el cual R² y R³ son como se definió previamente con un compuesto de fórmula III

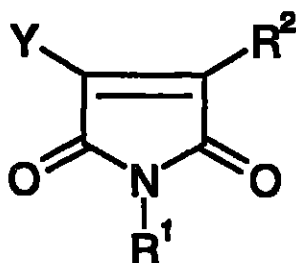


III

en el cual R¹ es como se definió previamente en presencia de un dialquilo azodicarboxilato, por ejemplo dietilo azodicarboxilato, y una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte por ejemplo un éter por ejemplo tetrahydrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a 200°C.

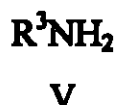


También se pueden preparar compuestos de fórmula I haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



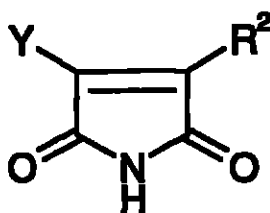
IV

en el cual R^1 y R^2 son como se definió previamente y Y es un grupo de residuos por ejemplo halo, por ejemplo Cl, Br o I con un compuesto de fórmula V



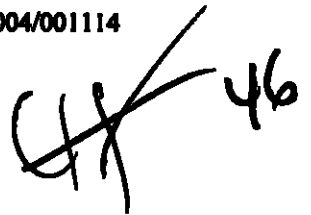
en el cual R^3 es como se definió previamente opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte por ejemplo dimetilformamida opcionalmente en presencia de una base por ejemplo carbonato de potasio a una temperatura en el rango de 0°C a 250°C

Se pueden preparar compuestos de fórmula II haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI



VI

en el cual R^2 es como se definió previamente y Y es un grupo de residuos por ejemplo halo por ejemplo Cl, Br o I con un compuesto de fórmula V

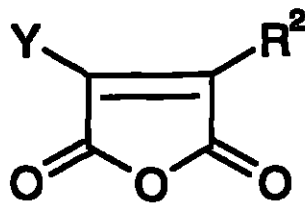


V

en el cual R^3 es como se definió previamente opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte por ejemplo dimetilformamida y opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina a una temperatura en el rango de 0°C a 250°C.

Los compuestos de fórmula III y V están disponibles en el comercio o se pueden preparar mediante unos métodos conocidos por aquellos con destreza en el arte.

Se pueden preparar compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII



VII

en el cual R^2 es como se definió previamente y Y es un grupo de residuos por ejemplo halo por ejemplo Cl, Br o I con un compuesto de fórmula VIII



VIII

en el cual R^1 es como se definió previamente opcionalmente en presencia de un líquido orgánico, por ejemplo ácido acético glacial a una temperatura en el rango de 0°C a 200°C.

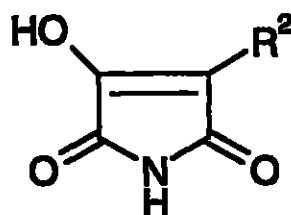
Igualmente se pueden preparar compuestos de fórmula IV haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula XI



XI

en el cual R^1 es como se definió previamente y L es un grupo de residuos por ejemplo halo por ejemplo Cl, Br o I en presencia de un líquido orgánico inerte por ejemplo dimetilformamida y opcionalmente en presencia de una base por ejemplo carbonato de potasio a una temperatura en el rango de -78°C a 200°C

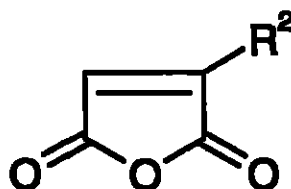
Se pueden preparar compuestos de fórmula VI haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX



IX

en el cual R^2 es como se definió previamente con un agente halogenante por ejemplo cloruro de oxalilo opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte por ejemplo diclorometano y opcionalmente en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida a una temperatura en el rango de 0°C a 200°C

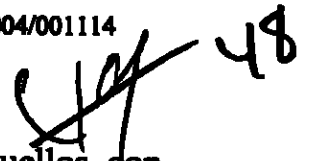
Se pueden preparar compuestos de fórmula VII haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X



X

en el cual R^2 es como se definió previamente con un agente halogenante por ejemplo cloruro de tionilo opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte por ejemplo diclorometano y opcionalmente en presencia de una base por ejemplo piridina a una temperatura en el rango de 0°C a 200°C

Los compuestos de fórmula VIII, IX, X y XI están disponibles en el comercio



o se pueden preparar mediante unos métodos conocidos por aquellos con destreza en el arte.

Se cree que ciertos compuestos de fórmula II y IV son novedosos y se reivindican en la presente como unos intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de sus mezclas de reacción empleando unas técnicas convencionales.

Las personas con destreza en el arte apreciarán que con el fin de obtener los compuestos de la invención en una forma alterna, y algunas veces más conveniente, los pasos individuales del proceso mencionados anteriormente se pueden desarrollar en diferente orden y/o las reacciones individuales se pueden desarrollar en una etapa diferente en toda la ruta (es decir que las transformaciones químicas se pueden efectuar en diferentes intermedios a aquellos asociados anteriormente con una reacción en particular).

La expresión "líquido orgánico inerte" hace referencia a un solvente que no reacciona con los materiales de partida, con los reactivos, intermedios o productos en una forma que afecte de manera adversa el rendimiento del producto deseado.

Preparaciones farmacéuticas

Normalmente los compuestos de la invención se administrarán por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras formas inyectables, bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o mediante inhalación en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una forma de dosis farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del desorden y del paciente que se va a tratar y de la

vía de administración, las composiciones se pueden administrar a diferentes dosis.

Unas dosis diarias apropiadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.0001-100 mg/kg por peso corporal, preferiblemente de 0.01-10 mg/kg por peso corporal.

Se prefieren las formulaciones orales, particularmente las tabletas o cápsulas que se pueden formular mediante métodos conocidos por aquellos con destreza en el arte para suministrar unas dosis del compuesto activo en el rango de 0.7 mg a 700 mg por ejemplo de 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 250 mg.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una formulación farmacéutica que incluye cualquiera de los compuestos de la invención, o unos derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una mezcla con aditivos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Propiedades farmacológicas

Los compuestos de fórmula I son útiles para la normalización de la homeostasis del colesterol, la reducción de la absorción intestinal del colesterol, el mejoramiento del transporte reverso de colesterol, mejorar la funcionalidad del HDL, aumentar los niveles del HDL-colesterol, reducir los niveles de LDL-colesterol, reducir el contenido de colesterol de las lipoproteínas que contienen apoB-, estimular la salida del colesterol de las células vasculares y/o disminuir la respuesta inflamatoria de las células vasculares. Como una consecuencia de estas propiedades, se espera que los compuestos de fórmula I tengan efectos antiescleróticos.

Los compuestos de fórmula I son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades vasculares en mamíferos, particularmente en un humano. Los compuestos de fórmula I son útiles en la prevención o el tratamiento de

ateroesclerosis en un mamífero, particularmente un humano. Enfermedad cardiovascular incluye pero no se limita a unas afecciones asociadas a la aterosclerosis, arterioesclerosis, hipercolesterolemia y otros tipos de dislipidemia que aumentan el riesgo de una enfermedad cardiovascular. En particular los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardiovascular, especialmente aquellas relacionadas con aterosclerosis e hipercolesterolemia.

Los compuestos de fórmula I también sirven para prevenir la acumulación de lípidos en o eliminar los lípidos de depósitos de tejidos como placas ateroscleróticas o xantomas en un paciente con enfermedad aterosclerótica que se manifiesta por medio de indicios clínicos como angina, claudicación, soplos, en un paciente que ha tenido infarto de miocardio o un accidente isquémico transitorio o un paciente diagnosticado mediante una angiografía, sonografía o MRI.

Los compuestos de fórmula I también sirven para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, al igual que para detener o reducir el progreso de la enfermedad aterosclerótica una vez se ha comprobado clínicamente, que comprende la administración de una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva, según lo apropiado, de un compuesto de fórmula I a un mamífero, incluyendo un humano, quien corre el riesgo de desarrollar aterosclerosis o que ya padece una enfermedad aterosclerótica.

La aterosclerosis comprende enfermedades y afecciones vasculares reconocidas y comprendidas por los facultativos que ejercen la medicina en los respectivos campos. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluyendo la restenosis después de unos procedimientos de revascularización, enfermedades coronarias (también conocidas como enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad isquémica cardíaca), enfermedades cerebrovasculares incluyendo demencia multi-infarto e insuficiencia venosa periférica, incluyendo la disfunción eréctil son todas unas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y por lo tanto se encuentran comprendidas en los términos "ateroesclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

51

Los actuales compuestos de fórmula I son también útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones clínicas asociadas con aterosclerosis como hipercolesterolemia inherente o inducida, al igual que una sensibilidad reducida a la insulina inherente o inducida (síndrome de resistencia a la insulina también conocido como síndrome metabólico) y desórdenes metabólicos asociados. Estas afecciones clínicas incluirán, pero no se limitarán a, obesidad general, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperglicemia, diabetes tipo 2 y la dislipidemia que aparece como característica de la resistencia a la insulina. Esta dislipidemia, también conocida como el perfil lipoproteínico aterogénico, se caracteriza por unos ácidos grasos no esterificados moderadamente elevados, aumento de partículas de VLDL ricas en triglicéridos, altos niveles de ApoB, bajos niveles de HDL asociados con niveles bajos de apoAI en presencia de partículas pequeñas y densas de LDL, fenotipo B.

Se espera que los compuestos de fórmula I sean útiles en el tratamiento de pacientes con hiperlipidemias y dislipidemias combinadas o mixtas, especialmente con niveles bajos de HDL con o sin otras manifestaciones del síndrome metabólico.

Se espera que el tratamiento con los compuestos de fórmula I reduzca la morbilidad cardiovascular asociada a la aterosclerosis debido a sus propiedades antidislipídicas y antiinflamatorias. Las afecciones de la enfermedad cardiovascular incluyen macroangiopatías de varios órganos internos causando infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia venosa periférica de las extremidades inferiores. También se espera que el efecto de sensibilización a la insulina de los compuestos de fórmula I prevenga o retrase el desarrollo de la diabetes tipo 2 del síndrome metabólico y la diabetes de gestación. Por lo tanto se espera retardar el desarrollo de complicaciones a largo plazo asociadas con la hiperglicemia crónica en la diabetes sacarina como las micro-

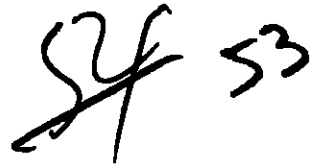
angiopatías que ocasionan una enfermedad renal, daño retiniano e insuficiencia vascular periférica de los miembros inferiores.

Los compuestos de fórmula I también pueden ser útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas o para desórdenes neurológicos. Por lo tanto, esta invención también dispone un método para prevenir o tratar la inflamación del SNC y un método para prevenir o tratar enfermedades neurodegenerativas o desórdenes caracterizados por la degeneración neuronal, lesión neuronal o rigidez plástica alterada o inflamación en el SNC. Las enfermedades neurodegenerativas o las afecciones caracterizadas por una degeneración y una inflamación neuronal incluirán pero no se limitarán a apoplejía, enfermedad de Alzheimer, demencias fronto-temporales (taupatías), neuropatías periféricas, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple.

Los compuestos de fórmula I son útiles para prevenir o tratar enfermedades o afecciones inflamatorias. Estas enfermedades o afecciones incluirán pero no se limitarán a enfermedades ateroscleróticas como la angina pectoris y el infarto de miocardio al igual que las enfermedades inflamatorias intestinales o afecciones como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y la proctitis distal. También se pueden emplear los compuestos de fórmula I en otras afecciones inflamatorias del pulmón incluyendo el asma, síndrome disneico agudo del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonía bronquitis.

Adicionalmente los compuestos de fórmula I pueden ser útiles en el tratamiento de varias afecciones que no se relacionan con el sistema cardiovascular, asociadas o no con la resistencia a la insulina, como el síndrome de poliquistocis ovárico, obesidad y cáncer.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir dislipidemias, el síndrome de resistencia a la insulina y/o desórdenes metabólicos (como se definió arriba) que comprende la administración de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.



La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir la diabetes tipo 2 que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

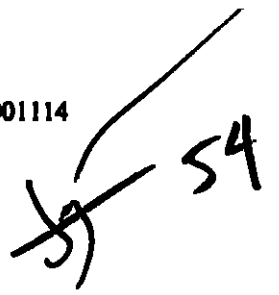
La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir una enfermedad cardiovascular que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir la aterosclerosis que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir la hipercolesterolemia que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas a la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de reducir la absorción intestinal del colesterol que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.



La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de aumentar los niveles de colesterol HDL que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

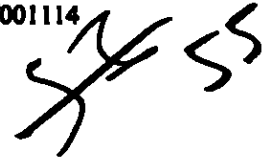
La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de reducir los niveles del colesterol LDL que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones inflamatorias que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir la enfermedad de Alzheimer que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir la arterioesclerosis que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de mejorar la función HDL que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.



La presente invención dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones hiperlipidémicas que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I a un mamífero (particularmente un humano) que lo necesite.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I como un medicamento.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones dislipidémicas.

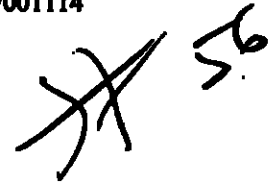
En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la resistencia a la insulina y/o los desórdenes metabólicos.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad cardiovascular.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la hipercolesterolemia.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol.



En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de reducir la absorción intestinal del colesterol.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de aumentar los niveles del colesterol HDL.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de reducir los niveles del colesterol LDL.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones inflamatorias.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la arterioesclerosis.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes tipo 2.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto

de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de mejorar la función de HDL.

En otro aspecto, la presente invención dispone la utilización de un compuesto de fórmula I en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones hiperlipidémicas.

Terapia de combinación

Los compuestos de la invención se pueden combinar con otro agente terapéutico útil en el tratamiento de desórdenes asociados con el desarrollo y el progreso a la aterosclerosis como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes, inflamación y obesidad. Los compuestos de la invención se pueden combinar con otro agente terapéutico que reduce la proporción de LDL: HDL o con un agente que cause una reducción de los niveles de circulación del colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina, los compuestos de la invención también se pueden combinar con agentes terapéuticos para tratar las complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

En otro aspecto de la presente invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con inhibidores de la biosíntesis del colesterol o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Unos inhibidores apropiados de la biosíntesis del colesterol incluyen los inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de síntesis del escualeno e inhibidores de escualeno epoxidasa. Un inhibidor apropiado de la síntesis de escualeno es la escualestatina 1 y un inhibidor apropiado de escualeno epoxidasa es NB-598.

En este aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un inhibidor de la HMG CoA reductasa, o

unas sales, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Es apropiado que el inhibidor de la HMG CoA reductasa, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables sean estatinas bien conocidas en el arte. Se seleccionan unas estatinas particulares entre el grupo conformado por atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, lovastatina, mevastatina, nicotastatina, nivasatina, pravastatina y simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente sodio o calcio, solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo. Una estatina en particular es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo. Una estatina más particular es la sal de calcio de la atorvastatina. Sin embargo una estatina particularmente preferida es la rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo. Una estatina particular preferible es la sal de calcio de la rosuvastatina.

En la presente solicitud, el término "inhibidores de la síntesis del colesterol" también incluye las modificaciones químicas de los inhibidores de HMG CoA reductasa, los inhibidores de la síntesis del escualeno y los inhibidores de escualeno epoxidasa, como ésteres, profármacos y metabolitos, bien sea activos o inactivos.

En otro aspecto de la presente invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un inhibidor del sistema de transporte del ácido biliar (inhibidor IBAT), o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

Se han descrito unos compuestos adecuados que poseen una actividad inhibidora IBAT, consultar 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 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, 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 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595 y EP 624 596 y los contenidos de estas solicitudes de patente se incorporan a la presente por referencia.

Se han descrito otros compuestos apropiados que poseen una actividad inhibidora en WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/02286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 y EP 597 107 y los contenidos de estas solicitudes de patente se incorporan a la presente por referencia. Unas clases de inhibidores IBAT particulares y apropiadas para el uso en la presente invención son benzotiacepinas, y los compuestos descritos en las reivindicaciones, particularmente en la reivindicación 1 de WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882 se incorporan a la presente por referencia. Otras clases apropiadas de inhibidores IBAT son 1,2-benzotiacepinas, 1,4-benzotiacepinas y 1,5-benzotiacepinas. Otra clase apropiada de inhibidores de IBAT son las 1,2,5-benzotiadiacepinas.

Un compuesto particularmente apropiado que posee una actividad inhibidora IBAT es (3R,5R)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiacepín-8-il β-D-ácido glucopiranosidurónico (EP 864 582). Otro compuesto apropiado que posee una actividad inhibidora IBAT es S-8921 (EP 597 107).

En otro aspecto de la presente invención, se podrá administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un antagonista de absorción de colesterol, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo azetidionas como ezetrol (zetia, ezetimibe) y aquellos descritos en US 5,767,115 que se incorporan a la presente por referencia. Se han descrito unos compuestos apropiados que poseen una actividad de antagonista de absorción de colesterol, consultar por ejemplo los compuestos descritos en WO 02/50027,

WO 02/66464, WO 04/005247, WO 04/000803, WO 04/000804 y WO 04/000805 que se incorporan a la presente por referencia.

En otro aspecto de la presente invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un secuestrante del ácido biliar o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Unos secuestrantes del ácido biliar incluyen la colestiramina, el colestipol y el clorhidrato de colesevelam.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con agente modulador del receptor activado por los proliferadores de peroxisomas (PPAR).

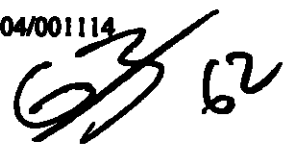
Los agentes moduladores PPAR incluyen pero no se limitan a un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Unos agonistas apropiados PPAR alfa y/o gamma y/o delta, unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en el arte. Estos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO01/40170, WO04/000790, WO 04/000295, WO04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/40172, 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 en la página 634) y J Med Chem, 2000,43, 527 todos los cuales se incorporan a la presente por referencia. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta hace referencia a muraglitazar (BMS298585), rivoglitazona (CS-011), netoglitazona (MCC-555), balaglitazona (DRF-2593, NN-2344), clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrocil, ciprofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-

501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 o TAK-654. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta hace referencia a tesaglitazar ((S)-2-etoxi-3-[4-(2-(4-metanosulfonil-oxifenil)etoxi)fenil]ácido propanoico) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En aún otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un inhibidor de piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, o moduladores de receptores nucleares como el receptor retenoid X (RXR), o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un inhibidor de transferencia de del éster de colesterol (CETP), o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo aquellos referenciados y descritos en WO 00/38725 página 7 línea 22- página 10, línea 17 que se incorporan a la presente por referencia.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un inhibidor de la proteína de transferencia microsomal (MTP), o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo implipatide y aquellos descritos en WO 03/004020, WO 03/002533, WO 02/083658 y WO 00/242291, y el contenido de estas solicitudes de patente se incorpora a la presente por referencia, o aquellos descritos en Science, 282, 751-54, 1998 que se incorporan a la presente por referencia.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un ácido nicotínico derivado, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los



mismos farmacéuticamente aceptables, incluyendo productos de combinación de liberación lenta y productos de combinación, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox, nicofurana, NIASPAN® y niceritrol. En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con una coenzima acilo: inhibidor de colesterol O-áciltransferasa (ACAT), o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo CS-505, eflucimibe (F-12511) y SMP-797.

En aún otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, conjuntamente con los moduladores de receptores nucleares tales como farnesoid o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, se puede administrar en el receptor X (FXR), o una sal, un solvato, solvato de dicha sal o un profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un compuesto de fitosterol, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo estanoles.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con otras terapias para el tratamiento del síndrome metabólico o la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas, estos incluyen fármacos de biguanida, por ejemplo metformina, fenformina y buformina, insulina (análogos de la insulina sintética, amilina) y antihiperlipémicos orales (estos se dividen en reguladores de la glucosa prandial e inhibidores alfa-glucosidasa). Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa o voglibosa o miglitol. Un ejemplo de un regulador de la glucosa prandial es repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato

63

de dicha sal, conjuntamente con una sulfonilúrea por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida. Preferiblemente la sulfonilúrea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente la sulfonilúrea es glimepirida. Por lo tanto la presente invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención conjuntamente con una, dos o más terapias existentes descritas en este párrafo. Las dosis de las otras terapias existentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán aquellas conocidas en el arte y aprobadas para su uso por parte de los entes reguladores por ejemplo la FDA y se podrán encontrar en el Libro Naranja publicado por la FDA. Alternativamente se podrán emplear dosis más bajas como el resultado de los beneficios derivados de la combinación.

En otro aspecto de la invención, se puede administrar el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un compuesto antihipertensivo por ejemplo un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador adrenérgico alfa, un bloqueador adrenérgico beta, un bloqueador adrenérgico combinado alfa/beta, un estimulante adrenérgico, un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilator, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Unos inhibidores ACE particulares o unas sales, unos solvatos, el solvato de dichas sales o unos profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo metabolitos activos, que se pueden emplear en combinación con un compuesto de fórmula I incluyen pero no se limitan a los siguientes compuestos: alacepril, alatriopril, ancovenin, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutación, ceranopril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril,

64

fosenopril, fosenopril sodio, fosinopril, fosinopril sodio, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, hemorfin-4, imidapril, indolapril, indolaprilat, lisinopril, liciumina A, liciumina B, moexipril, moexiprilat, muraceina A, muraceina B, muraceina C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, clorhidrato de espirapril, espiraprilat, espiopril, clorhidrato de espiopril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, zofenopril y zofenoprilat. Unos inhibidores ACE preferidos para el uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Unos inhibidores ACE más preferidos para el uso en la presente invención son ramipril y ramiprilat. Unos antagonistas del receptor de angiotensina II, unas sales, unos solvatos, un solvato de dichas sales o unos profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos para el uso en combinación con un compuesto de fórmula I incluyen pero no se limitan a compuestos: candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan y eprosartan. Unos antagonistas del receptor de angiotensina II o unos derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos particularmente preferidos para el uso en la presente invención son candesartan y candesartan cilexetil.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, se puede administrar conjuntamente con un compuesto anti-obesidad, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un inhibidor de la lipasa pancreática por ejemplo orlistat (EP 129,748) o una sustancia para controlar el apetito (saciedad) por ejemplo sibutramina (GB 2,184,122 y US 4.929,629), un antagonista cannabinoide 1(CB1) o un agonista inverso, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo rimonabant (EP 656354) y como se describen en WO01/70700 o un antagonista de la hormona concentradora de melanina (MCH), o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo como se describen en WO04/004726.

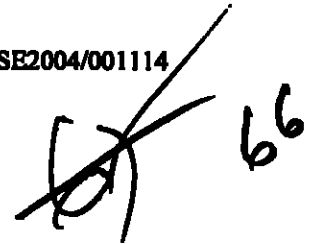


En otro aspecto de la invención, se pueden administrar los compuestos de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un agente antiinflamatorio como glucocorticoides, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o agentes antiinflamatorios intestinales, o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Unos glucocorticoides apropiados incluirán, pero no se limitarán a betametasona, dexametasona, metilo prednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, hidrocortisona, cortisona y budesonid.

Unos agentes antiinflamatorios no esteroideos incluirán, pero no se limitarán a indometacina, diclofenaco, ibuprofeno al igual que el ácido acetilsalicílico. Unos agentes antiinflamatorios intestinales incluirán, pero no se limitarán a amino salicilatos como sulfasalazina, mesalazina, olsalazina y balsalazida.

En otro aspecto de la invención, se pueden administrar los compuestos de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, conjuntamente con un inhibidor de colinesterasa o un antagonista de receptor N-metil-D-aspartate (NMDA) o unas sales, unos solvatos, unos solvatos de dichas sales o unos profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, como donepecil, rivastigmina o galantamina o memantina.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir desórdenes metabólicos en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.



Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el

tratamiento y/o la profilaxis del síndrome de resistencia a la insulina en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad cardiovascular en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la hipercolesterolemia en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un

CE 68

compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de reducir la absorción intestinal del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de aumentar los niveles del colesterol HDL en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un

solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de reducir los niveles del colesterol LDL en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones inflamatorias en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

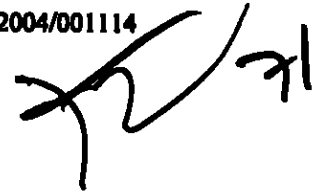
En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea,

secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la arterioesclerosis en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

En una característica adicional de la invención, se dispone un método para tratar y/o prevenir las afecciones asociadas con la necesidad de mejorar la función HDL en un animal de sangre caliente, como el hombre, que requiere el citado tratamiento el cual comprende administrar al citado animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una administración simultánea, secuencial o separada, una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se dispone una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, conjuntamente con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.



De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo.

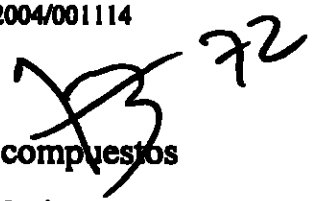
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, en una primera forma de unidad de dosis;
- b) uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo; en una segunda forma de unidad de dosis; y
- c) envase significa para contener las citadas primera y segunda formas de dosis.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un estuche que comprende:

- a) un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de unidad de dosis;
- b) uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en una segunda forma de unidad de dosis; y
- c) envase significa para contener las citadas primera y segunda formas de dosis.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente

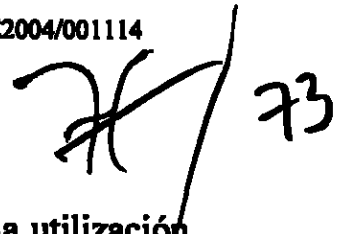


aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis de los desórdenes metabólicos y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para el uso en el tratamiento y/o la profilaxis del síndrome metabólico o la diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre.



De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad cardiovascular en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la hipercolesterolemia en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en

la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de unas afecciones asociadas con la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de unas afecciones asociadas con la necesidad de reducir la absorción intestinal del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, del citado o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato, una sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de unas afecciones asociadas con la necesidad de aumentar los niveles del colesterol HDL en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de unas afecciones asociadas con la necesidad de reducir los niveles del colesterol LDL en un animal de sangre caliente, como el hombre.



De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de unas afecciones inflamatorias en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de la arterioesclerosis en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otras características de la invención, se dispone la utilización de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, y uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, en

24/76

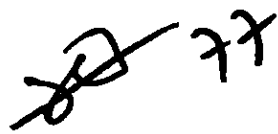
la manufactura de un medicamento para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de unas afecciones asociadas con la necesidad de mejorar la función HDL en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se dispone un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad efectiva de uno de los otros compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato, un solvato de dicha sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre que requiere el citado tratamiento terapéutico.

Ejemplos

Abreviaturas

DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
LC-MS	cromatografía líquida - espectroscopía de masa
NMR	resonancia magnética nuclear
THF	tetrahidrofurano
UV	ultra violeta
Rt	temperatura ambiente
min.	minutos
b	amplio
bs	singlete amplio



d	doblete
dd	doblete de dobletes
m	multiplete
s	singlete
t	triplete

Procedimientos Experimentales Generales

La cromatografía instantánea en columna empleó gel de sílice de fase normal 60 (0.040-0.063 mm, Merck) o columnas IST Isolute®SPE de gel de sílice de fase normal. Las purificaciones se efectuaron en un sistema de HPLC preparativo marca Gilson con un colector de fracciones activado por UV, equipado con una columna ACE C8 μm 250 mm x 20 mm, o en un sistema de HPLC preparativo marca Waters equipado con una columna Kromasil C8 10 μm 250 mm x 21.2 mm, o en un sistema de HPLC preparativo de marca Waters equipado con una columna ACE C8 5 μm 250 mm x 50 mm o una columna ACE C8 5 μm 250 mm x 20 mm, o en un sistema Waters Fraction Lynx HPLC con un colector de fracciones activado por masa, equipado con una columna ACE C8 5 μm 100 mm x 21.2 mm. Se obtuvo el espectro ^1H NMR en un Varian Unity Plus, 400 MHz, operando a 9.3 T, equipado con un sensor intercambiable de 5 mm con un serpentín X interno, para soluciones en CDCl_3 [CHCl_3 (δ_{H} 7.23ppm) residual como estándar interno], $\text{CH}_3\text{CN}-d_3$ [CH_3CN (δ_{H} 1.94 ppm) residual como estándar interno], o $\text{DMSO}-d_6$ [DMSO (δ_{H} 2.50ppm) residual como estándar interno] a 300K. Las variaciones químicas se dan en ppm. El calentamiento en microondas se efectuó mediante un calentamiento uninodal en un Smith Creator de Personal Chemistry, Upsala, Suecia.

Síntesis de los materiales de partida y los intermedios

3-Cloro-4-fenilfuran-2,5-diona

Se agregó piridina en forma de goteo (11.4 mmol, 0.9 g) a una solución helada de anhídrido fenilmaleico (5.74 mmol, 1.0 g) en cloruro de tionilo (6.0 mL). La mezcla de la reacción se revolvió durante 60 min a 0°C, y luego se calentó

a 75°C durante 20 min. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el cloruro de tionilo se extrajo al vacío. El residuo crudo se suspendió en tolueno (10 mL), se llevó a reflujo durante 10 min., seguido por la filtración de la mezcla caliente. El producto filtrado se concentró para obtener 1.15 g (96%) del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H).

3-Cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (0.20 mmol, 42 mg) y 2-metoxietilamina (0.20 mmol, 15 mg) en ácido acético glacial (1 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación.

3-Cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (1.00 mmol, 209 mg) y 3-(aminometil)-piridina (1.00 mmol, 26 mg) en ácido acético glacial (4 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación.

3-Cloro-1-[4-(dimetilamino)bencil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó trietilamina (0.40 mmol) a una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (0.20 mmol, 42 mg) y 4-diclorhidrato de dimetilaminobencilamina (0.20 mmol, 45 mg) en ácido acético glacial (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN).

3-Cloro-4-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (0.20 mmol, 42 mg) y 2-aminometil-piridina (0.20 mmol, 22 mg) en ácido acético glacial (1 mL)

en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación.

3-Cloro-1-(3-metoxipropil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (0.20 mmol, 42 mg) y 1-amino-3-metoxipropano (0.20 mmol, 18 mg) en ácido acético glacial (1 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación.

Metilo 4-[(3-cloro-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il) metil] benzoato

Se calentó una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (0.24 mmol, 50 mg) y metilo 4-(aminometil)benzoato (0. 24 mmol, 40 mg) en ácido acético glacial (1 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se utilizó sin purificación.

3-Cloro-1-[2-(metiltio)etil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una solución de 3-cloro-4-fenilfuran-2,5-diona (1.00 mmol, 209 mg) y 2-aminoetilo sulfido de metilo (1.00 mmol, 91 mg) en ácido acético glacial (2 mL) en un reactor de microondas a 120°C durante dos min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se evaporó y el producto crudo se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 152 mg (54%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97-7.90 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 3H), 3.86 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).

3-Hidroxi-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se preparó de acuerdo con los procedimientos en la literatura: C. S. Rooney, y colaboradores; J. Med. Chem., Vol. 26 (1983) pp 700-714.

**3-Cloro-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona**

Se agregó DMF (36 mL) a una suspensión de 3-hidroxi-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (25.0 g, 0.13 mol) en diclorometano (600 mL) bajo nitrógeno. La suspensión se enfrió a temperatura de hielo y se trató con cloruro de oxalilo (40.0 g, 0.32 mol). Posteriormente la mezcla de la reacción se llevó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó gel de sílice y la mezcla de la reacción se evaporó hasta el secado y se sometió a una cromatografía instantánea (hexano:EtOAc 80:20). El triturado con diclorometano, la filtración y el secado produjeron 17.6 g (64%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (bs, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H).

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

A una solución de 3-cloro-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (4.84 mmol, 1.0 g) en DMF seco (5 mL) se agregó 4-metoxianilina (4.87 mmol, 600 mg) y la mezcla de la reacción se sometió a calentamiento en microondas uninodal 150°C, 15 min, seguido por 150°C, 10 min.

El solvente se evaporó y la mezcla cruda se fraccionó entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró y el residuo se purificó sobre SiO₂ (Heptano: EtOAc, 3:1 → 2:1) para producir 457 mg (32%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.65-6.60 (m, 2H), 6.52-6.47 (m, 2H), 3.58 (s, 3H).

3-Fenil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-Cloro-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (2.00 mmol, 415 mg), 4-difluorometoxianilina (2.00 mmol, 354 mg) y trietilamina (2.00 mmol, 202 mg) en DMF (5 mL). La mezcla se revolvió a 70°C durante 20 horas. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se filtró y se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 320 mg (46%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.22 (bs, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H).

***tert*-Butil [5-(bromometil) piridin-2-il] carbamato**

Se preparó de acuerdo con el procedimiento de la literatura: WO0066557 Linschoten, M. y colaboradores, Astrazeneca AB, Nov. 9, 2000.

***tert*-Butil {5-[(3-cloro-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il) metil]piridin-2-il}carbamato**

Se disolvió 3-Cloro-4-fenil-1*H*-pirrol-2,5-diona (1.55 g, 7.47 mmol) en DMF (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó *tert*-Butil [5-(bromometil)piridin-2-il]carbamato (2.14 g, 7.46 mmol) seguido por carbonato de potasio anhidro (1.03 g, 7.47 mmol) y la mezcla se revolvió durante una hora y medio y posteriormente se extrajo el baño de enfriamiento. La mezcla se revolvió durante dos horas más y luego se neutralizó con HCl al 1%. Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (100 mL x 2), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto crudo (3.41 g) se utilizó sin una purificación posterior. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (d, J=2 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 3H), 7.83 (bs, 1H), 7.72 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

Ejemplos

Ejemplo 1

1-(2-Metoxietil)-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1*H*-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1*H*-pirrol-2,5-diona (0.20 mmol, 53 mg) y 4-metoxianilina (0.48 mmol, 59 mg) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acétato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 15 mg (21%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27

(bs, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.61-6.50 (m, 4H), 3.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H).

Ejemplo 2

3-[[4-(Difluorometoxi)fenil]amino]-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.13 mmol, 36 mg) y 4- difluorometoxianilina (0.28 mmol, 45 mg) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 20 min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0. 1M acetato de amonio amortiguado: 5%CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 13 mg (24%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (bs, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.36 (t, J=74.0 Hz, 1H), 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)

Ejemplo 3

N-(4-{[2,5-Dihidro-1-(2-metoxietil)-2,5-dioxo-4-fenil-1H-pirrol-3-il]amino}fenil)-acetamida

Se disolvió 3-cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.26 mmol, 70 mg) y 4-aminoacetanilida (0.53 mmol, 79 mg) en CH₃CN seco (2mL) y la mezcla de la reacción se sometió dos veces a calentamiento en microondas uninodal 140°C durante 10 min. Se agregó 0.3 mL de agua y la mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (57% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) para producir 45 mg (45%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.17 (bs, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.73 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

Ejemplo 4

1-(2-Metoxietil)-3-[[4(metiltio)fenil]amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.26 mmol, 70 mg) y 4-(metiltio) anilina (0.53 mmol, 73 mg) en CH₃CN seco (2 mL) y la

2683

mezcla de la reacción se sometió secuencialmente a microondas uninodal 140°C durante 10 min, 140°C durante 10 min, y 140°C durante 20 min. Se agregó 0.3 mL de agua y la mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (57% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20mL/min) para producir 49 mg (50%) del compuesto del título. ¹H MR (400 MHz, CDCl₃) δ .22 (bs, 1H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 2H), 3.82 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Ejemplo 5

3-[(2-Acetil-5-benzofuranil)amino]-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.26 mmol, 70 mg) y 1-(5-aminobenzo[b]furan-2-il)etan-1-ona (0.53 mmol, 92 mg) en CH₃CN seco (2mL) y la mezcla de la reacción se sometió a microondas uninodal 150°C durante 15 min y se purificó sobre SiO₂ (EtOAc:heptano, 1:1) para producir 18 mg (15%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (bs, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 7.06 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.98 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

Ejemplo 6

1-(2-Metoxietil)-3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.26 mmol, 70 mg) y 4-morfolinoanilina (0.53 mmol, 94 mg) en CH₃CN seco (2mL) y la mezcla de la reacción se sometió a microondas uninodal 130°C durante 10 min y se purificó sobre SiO₂ (EtOAc: heptano, 1:1) para producir 96 mg (89%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.73 (bs, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.70- 6.64 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 6H), 3.58 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.98-2.95 (m, 4H).

Ejemplo 7

~~84~~**3-[(4-Morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona**

Se agregó 4-morfolinoanilina (0.94 mmol, 178 mg) disuelta en CH₃CN seco (2 mL) a 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2, 5-diona crudo (0.47 mmol, 140 mg) y la mezcla de la reacción se sometió a microondas uninodal 130°C durante 10 min. Se agregó 0.3mL de agua y la mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (57% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20mL/min) para producir 56 mg (27%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.74 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.97 (t, J=4.8 Hz, 4H).

Ejemplo 8**3-[(2-Acetil-5-benzofuranil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2, 5-diona**

Se agregó 1-(5-aminobenzo[b]furan-2-il)etan-1-ona (0.94 mmol, 164 mg) disuelto en CH₃CN seco (2 mL) a 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona crudo (0.47 mmol, 140 mg) y la mezcla de la reacción se sometió a microondas uninodal 130°C durante 10 min. Se agregó 0.3 mL de agua y la mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (57% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 43%CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) para producir 15 mg (7%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.64 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 7H), 4.77 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

Ejemplo 9**3-Fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil] amino]-1H-pirrol-2,5-diona**

Se agregó 4-(trifluorometoxi)anilina (0.94 mmol, 177 mg) disuelta en CH₃CN seco (2 mL) a 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona crudo (0.47 mmol, 140 mg) y la mezcla de la reacción se sometió secuencialmente a microondas uninodal 140°C durante 20 min, 140°C durante 120 min, y 140°C

28885

durante 120 min. Se agregó 0.3 mL de agua y la mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (57% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) para producir 92 mg (45%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.84-7.78 (m, 2H), 4.77 (s, 2H).

Ejemplo 10

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó 4-metoxianilina (1.10 mmol, 135 mg) a una solución de 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona (0.50 mmol, 149 mg) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 77 mg (40%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J₁=4.7 Hz, J₂=1.6 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.26 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=4.7 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.62-6.50 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

Ejemplo 11

3-Anilino-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó anilina (0.55 mmol, 51 mg) a una solución de 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona (0.25 mmol, 75 mg) en DMF (0.5mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 38 mg(43%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (bs, 1H), 8.54 (d, br, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.17-7.06(m, 3H), 7.04-6.93(m, 5H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.79 (s, 2H).

Ejemplo 12

86

3-[[4-(Difluorometoxi)fenil]amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó 4-(difluorometoxi)anilina (0.94 mmol, 149 mg) disuelta en CH₃CN seco (2.3 mL) a 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona crudo (0.39 mmol, 115 mg) y la mezcla de la reacción se sometió a microondas uninodal 140°C, una h. La mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (57% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 43% CH₃CN → 100% CH₃CN, 20 mL/min) para producir 122 mg (75%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.20-7.07 (m, 3H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.78 (s, 4H), 6.59 (t, J=74.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).

Ejemplo 13**1-[4-(Dimetilamino)bencil]-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona**

Se disolvió 3-cloro-1-[4-(dimetilamino)bencil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.20 mmol, 68 mg) y 4-metoxianilina (0.48 mmol, 59 mg) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 11 mg (13%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.15 (bs, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.97 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.60-6.51 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (s, 6H).

Ejemplo 14**3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona**

Se calentó una mezcla de 3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.50 mmol, 147 mg), 4-hidroximetilpiridina (0.75 mmol, 82 mg), dietilo azodicarboxilato (0.75 mmol, 131 mg) y trifenilfosfina (0.75 mmol, 197 mg) en THF seco (2mL) en un reactor de microondas a 120°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 56 mg (29%) del compuesto del título. ¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 8.59 (bs, 2H), 7.35-7.29 (m, br, 2H), 7.25 (s, br, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 4H), 4.77(s, 2H), 3.70 (s, 3H).

Ejemplo 15

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-4-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona (2.39 mmol, 714 mg) y 4-metoxianilina (5.26 mmol, 648 mg) en DMF (4 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 710 mg (77%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.60- 8.57 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.24 (bs, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.64-6.53 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 3.70 (s, 3H).

Ejemplo 16

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-(3-metoxipropil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-(3-metoxipropil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.20 mmol, 56 mg) y 4-metoxianilina (0.48 mmol, 59 mg) en DMF (1mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 11 mg (15%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (bs, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 3.71 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.45 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.94 (m, 2H).

Ejemplo 17

Metilo 4-({3-[(4-metoxifenil)amino]-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il} metil)benzoato

Se disolvió metilo 4-[(3-cloro-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il) metil]benzoato (0.24 mmol, 85 mg), 4-metoxianilina (0.26 mmol, 33 mg) y trietilamina (0.29 mmol, 29 mg) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó en un

88

reactor de microondas a 150°C durante cinco min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 32 mg (30%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.99(m,2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.62-6.52 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.69(s, 3H).

Ejemplo 18

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-[2-(metiltio)etil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se disolvió 3-cloro-1-[2-(metiltio)etil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.40 mmol, 113 mg) y 4-metoxianilina (0.88 mmol, 109 mg) en DMF (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 10 min. Después de enfriarse, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre agua y CH₂Cl₂. La fase orgánica se evaporó y se purificó mediante cromatografía instantánea empleando una columna de sílice preempacada. El producto deseado se levigó con heptano/EtOAc 2:1. Rendimiento 118 mg (80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (bs, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 3.83 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.79 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H).

Ejemplo 19

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó trifenilfosfina (0.19 mmol, 49 mg) en THF seco (1 mL) a una solución de 3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.17 mmol, 50 mg), 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (0.19 mmol, 21 mg), dietilo azodicarboxilato (0.19 mmol, 33 mg) en THF seco (1mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante seis min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 51 mg (77%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (bs, 1H), 7.17-7.06 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.64-6.55 (m, 4H), 3.89 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.61-2.48(m, 2H).

~~ce~~ 89

Ejemplo 20

1-(3-Furilometil)-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó trifenilfosfina (0.19 mmol, 49 mg) en THF seco (1 mL) a una solución de 3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.17 mmol, 50 mg), 3-furanmetanol (0.19 mmol, 18 mg), dietilo azodicarboxilato (0.19 mmol, 33 mg) en THF seco (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante seis min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1 acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 17 mg (27%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (bs, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.62-6.51(m, 4H), 6.48.(bs, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.69(s, 3H).

Ejemplo 21

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2,5-diona

Se preparó una solución de 3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (2.11 mmol, 620 mg), dietilo azodicarboxilato (2.11 mmol, 367 mg) y trifenilfosfina (2.11 mmol, 553 mg) en THF seco (2 mL) en un recipiente de reacción sellado. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (2.11 mmol, 211 mg). La mezcla se revolvió a 40°C durante 19 horas. Se agregó acetonitrilo hasta que se precipitó algo de óxido de trifenilfosfina. La mezcla de la reacción se filtró y se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 260 mg (33%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (bs, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.64-6.52 (m, 4H), 4.23 (q, J=8.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H).

Ejemplo 22

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó trifenilfosfina (0.19 mmol, 49 mg) en THF seco (1 mL) a una solución de 3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.17 mmol, 50 mg), 5-metilisoxazol-3-metanol (0.19 mmol, 21 mg) y dietilo

CJ 90

azodicarboxilato (0.19 mmol, 33 mg) en THF seco (1 mL). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 130°C durante seis min. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 14 mg (21%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (bs, 1H), 7.16-7.06 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.53 (m, 4H), 6.03 (d, J=0.7 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.70(s, 3H), 2.39 (d, J=0.7 Hz, 3H).

Ejemplo 23

Etil{3-[(4-metoxifenil)amino]-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}acetato

Se agregó glicolato de etilo (0.34 mmol, 35mg) a una solución de 3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona (0.34 mmol, 100 mg) en THF seco (1.0mL) bajo una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se agregó tributilfosfina (0.17 mmol, 34 mg) seguido por 1,1'- (azodicarbonil)dipiperidina (0.36 mmol, 84 mg). Después de revolver a 0°C durante 10 min., la mezcla de la reacción se llevó a temperatura ambiente y se continuó revolviendo durante 26 h. La mezcla de la reacción se diluyó con CH₃CN: agua 1:1 (2 mL) y se purificó empleando HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN, 38.5 min., 25mL/min.) para producir 53 mg (41%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22- 7.17 (bs, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.63-6.52 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 24

3-Fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil] amino]-1H-pirrol-2,5-diona

Se preparó una mezcla de 3-fenil-4-[[4-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-pirrol-2,5-diona (0.63 mmol, 220 mg), dietilo azodicarboxilato (0.70 mmol, 121 mg) y trifenilfosfina (0.70 mmol, 182 mg) en THF seco (4 mL) en un recipiente de reacción sellado. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (0.70 mmol, 70 mg). Primero la mezcla se revolvió a rt. durante tres días, luego a 40°C

durante dos horas y finalmente a 100°C durante 30 min. en un reactor de microondas. La mezcla de la reacción se filtró y purificó mediante HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 100% CH₃CN) para producir 7 mg (3%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, br, 1H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.70- 6.65 (m, 2H), 4.24 (q, J=8.6 Hz, 2H).

Ejemplo 25

1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se agregó 4-metoxianilina (0.96 mmol, 118 mg) y carbonato de potasio anhidro (0.96 mmol, 133 mg) a una solución de *tert*-butil {5-[(3-cloro-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato (0.86 mmol, 357 mg) en DMF seco (1.0 mL) y la mezcla de la reacción se sometió a microondas uninodal a 150°C durante 15 min. La mezcla de la reacción se purificó empleando HPLC (95% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 5% CH₃CN → 5% 0.1M acetato de amonio amortiguado : 95% CH₃CN, 10 min., 25 mL/min.) para producir 102 mg (29%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (dd, J=8.6 Hz, J=2.3 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.98- 6.93 (m, 2H), 6.62-6.49 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

Ejemplo 26

1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-[[4-(difluorometoxi)fenil] amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una mezcla de *tert*-butil {5-[(3-cloro-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]piridin-2-il}carbamato (0.70 g, 1.7 mmol) y 4-(difluorometoxi)-anilina (0.54 g, 3.4 mmol) en DMF (4 mL) en un reactor de microondas a 150°C durante ocho min. El solvente se evaporó y el residuo se purificó sobre una columna (Isolute® SI, 10g/70 mL), empleando CH₂Cl₂ y luego CH₃OH/CH₂Cl₂ (1:99,2:98 y después 5:95) como fase móvil para producir 0.4 g (54%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (bs, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 3H), 6.91 (d, J =8 Hz, 2H),

6.78 (d, J=8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=9 Hz, 2H), 6.63 (d, J=9 Hz, 2H), 6.33 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H).

Ejemplo 27

1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

Se calentó una mezcla de *tert*-butil {5-[(3-cloro-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil]piridin-2-il}carbarnato (0.85 g, 2.06 mmol) y 4-morfolinoanilina (0.73 g, 4.12 mmol) en DMF (4 mL) en un reactor de microondas a 150°C durante 10 min.

HPLC preparativo (C18, 50x250 mm, 60% 0.1M acetato de amonio amortiguado: 40% CH₃CN → 100% CH₃CN) produjo 0.39 g (42%) del compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (bs, 1H), 7.55 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7.28-7.23 (br, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.95 (dd, J = 8,2 Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 4H), 6.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.62-4.53 (br, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 4H).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

ANÁLISIS DEL RECLUTAMIENTO DEL COACTIVADOR

El Dominio de Unión al Ligando (LBD) del LXR α humano (amino ácido 205-447) y LXR β (amino ácido 216-461) se produjo mediante unas técnicas recombinantes en *E. coli*. Se produjo un fragmento del Co-Activador-1 del receptor de esteroides (SRC-1) humano como una peptida sintética. Se utilizó un anticuerpo anti-6His acoplado con Europium (Eu³⁺) para reconocer la etiqueta His en el LXR-LBD y se empleó Aloficocianina (APC) acoplada a estreptavidina para reconocer el SRC-1 biotinilado. El enlace del agonista a LXR α o LXR β aumenta la afinidad del LXR hacia SRC-1 y por lo tanto lleva Eu³⁺ y APC a una cercana proximidad. Eu³⁺ se excita a 337 nm y emite luz a 620 nm. Esta emisión, a una cercana proximidad, excita el APC para que emita luz a 665 nm.

Unas placas de dilución con compuestos en DMSO se diluyeron nuevamente

y/b 93

en {20mM [Tris(hidroximetil) aminometano] amortiguado, pH 7.5, 0.125% CHAPS{3-[(3-Colamidopropil)dimetilammonio]-1-propanosulfonato}, 2mM DTT (Ditiotreitol) y 0.05% BSA (Albúmina de Suero Bovino)} con el fin de reducir la concentración de DMSO, 0.5µl a 13.5µl. A esto se añadió, 6µl de la mezcla del análisis y las placas (384-pozos V-placas acanaladas) se incubaron a temperatura ambiente de 60 a 80 min. La mezcla del análisis tiene las siguientes concentraciones finales: mezcla LXRalfa: 0.06µg/mL etiqueteada Eu anti-6x His Ab, 1.15µg/mL Estreptavidina APC, 30 nM SRC-1 peptida y 0.9µg/mL LXRalfa en solución amortiguada y mezcla LXRbeta; 0.06µg/mL etiqueteada Eu anti-6x His Ab, 1.15µg/mL Estreptavidina APC, 90 nM SRC-1 peptida y 0.2 µg/mL LXRbeta en solución amortiguada. Se realizaron las lecturas de la fluorescencia en tiempo resuelto en un lector Wallac Victor a 665 nm seguido por una lectura a 615 nm. Se empleó el ligando LXR, 22-R Hidroxicolesterol a 50µM como el 100% de control.

ANÁLISIS DE TRANSACTIVACIÓN

Se prepararon unos vectores de expresión insertando el dominio de enlace del ligando cADN (ADN complementario) del LXRalfa human (amino ácido 205-447) y LXRbeta (amino ácido 216-461) en el marco con 3' al factor de transcripción GAL 4 de la levadura en el dominio de enlace del ADN y la señal de localización nuclear del antígeno T del Virus Polioma en el vector de expresión eucariota pSG5 (Estratagenp). Se emplearon los vectores de expresión resultantes pSGGAL-LXRalfa y pSGGAL-LXRbeta para experimentos de cotransfección junto con el plásmido indicador de la luciferasa pGL3 que contiene un promotor mínimo SV40 y cinco copias del sitio de reconocimiento UAS GAL4. Se mezclaron 2.5 µg pSGGAL-LXRalfa o beta con 25 µg pGL3 5xUAS y 22.5 µg pBluscript en 0.95 mL de PBS frío helado conteniendo aproximadamente 4-9 milj. U2/OS células de osteosarcoma. Después de una incubación de cinco minutos sobre hielo, la mezcla de células/ADN se sometió a electroporación en cubetas de 0.4 cm a 960 µF, 230 V empleando un electroporador BioRad y se diluyó a 0,32 milj células /mL en DMEM completo (Medio Eagle Modificado por Dulbecco) (Gibco 31966-021).

a794

Se agruparon células de por lo menos dos electroporados para evitar variaciones entre los distintos electroporados. Se sembraron 25 µl de células diluidas y electroporadas en placas de 384 pozos (0.8×10^4 células/pozo) y se permitió que las células se adhirieran durante 2 h a 37°C, 5% CO₂ en una incubadora de cultivo de células. Las placas de dilución con los compuestos en DMSO se diluyeron aún más en DMEM w/o (agua en aceite) fenol rojo (Gibco 11880-028) incluyendo 10% FBS (Suero Fetal Bovino), 1% PEST (Penicilina Estreptomicina), 20mM Hepes, 2mM L-Glutamina y 0.36% Glucosa (2.5µl a 97.5µl) con el fin de reducir la concentración de DMSO. Se agregó 7µl de lo anterior a las células electroporadas en placas de 384 pozos y se continuó la incubación durante 48 h en una incubadora de cultivos de células y posteriormente se destruyeron mediante lisis agregando 32 µl/pozo de sustrato de luciferasa LucLite. Se midió la actividad de la luciferasa empleando el "Protocolo Luminescence 384" en el lector Wallac Victor después de 15 min., incubación a temperatura ambiente. Se empleó el ligando LXR, Tularik T0901317, a 1µM, como el 100% de control.

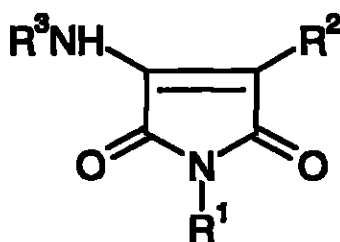
Los compuestos de fórmula I tienen un EC₅₀ inferior a 50 µmol/l para LXRalfa y/o beta en los análisis de reclutamiento del coactivador y/o los análisis de gen indicador. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 13 y 22 mostraron EC₅₀s de 0.15 µmol/l y de 0.11 µmol/l en los análisis de reclutamiento del coactivador respectivamente.

Adicionalmente los compuestos de la presente invención muestran unas propiedades físicas y/o químicas y/o DMPK (Metabolismo de Fármaco y Farmacocinética) mejoradas, por ejemplo muestran una mayor estabilidad metabólica *in vitro*, y/o muestran unos efectos farmacológicos favorables *in vivo*. Los compuestos también tienen un perfil toxicológico prometedor.

98/95

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I :



Fórmula I

donde

R^1 se selecciona entre fenilo (1-4C)alquilo donde el fenilo se sustituye por (1-4C)alcoxicarbonilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C)alquilo; heteroaril(1-4C)alquilo donde el heteroarilo opcionalmente se sustituye por (1-4C)alquilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C)alquilo; o un grupo alquilo (1-4C) que se sustituye por uno o varios de los siguientes: fluoro, (1-4C)alcoxicarbonilo, (1-3C)alquiltio o (1-3C)alcoxi opcionalmente sustituido por uno o varios fluoro;

R^2 es fenilo;

R^3 se selecciona entre fenilo, indolilo o benzofuranilo cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios de los siguientes: (1-3C)alcanoilo, (1-3C)alcoxi opcionalmente sustituido por uno o varios fluoro; (1-3C)alquiltio; o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H, (1-3C)alquilo o (1-3C)alcanoilo o R^a y R^b junto con el átomo de hidrógeno al cual están adheridos representan morfolino, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-metoxipropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, etoxycarbonilmetilo, 4-*N,N*-dimetilaminobencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 6-amino-3-piridilmetilo, 3-furilometilo o (5-metilisoxazol-3il) metilo.

SCC. 96

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el cual R^3 se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3, 3-trifluoropropilo, 3-metoxipropilo, etoxycarbonilmetilo, 2- piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 6-amino-3-piridilmetilo o (5-metilisoxazol-3il)metilo;

R^2 es fenilo;

R^3 se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-difluorometoxifenilo o 4-morfolinofenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 6-amino-3-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;

R^2 es fenilo; y

R^3 se selecciona entre 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-morfolinofenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2,2,2-trifluoroetilo, 3-furilometilo, 6-amino-3-piridilmetilo o 3-piridilmetilo;

R^2 es fenilo; y

R^3 se selecciona entre 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-morfolinofenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 6-amino-3- piridilmetilo o 2-metoxietilo;

R^2 es fenilo; y

R^3 se selecciona entre 4-morfolinofenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-difluorometoxifenilo.

~~10~~ 97

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R¹ se selecciona entre 6-amino-3-piridilmetilo, 3-furilometilo, 3-piridilmetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o 2-metoxietilo;

R² es fenilo; y

R³ se selecciona entre 4-morfolinofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

9. Un compuesto seleccionado entre uno o varios de los siguientes:

1-(2-Metoxietil)-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[[4-(Difluorometoxi)fenil]amino]-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

N-(4-{[2,5-Dihidro-1-(2-metoxietil)-2,5-dioxo-4-fenil-1H-pirrol-3-il]amino}fenil)-acetamida

1-(2-Metoxietil)-3-{[4(metiltio)fenil]amino}-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(2-Acetil-5-benzofuranil)amino]-1-(2-metoxietil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

1-(2-Metoxietil)-3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(2-Acetil-5-benzofuranil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-Fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-Anilino-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[[4-(Difluorometoxi)fenil]amino]-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

1-[4-(Dimetilamino)bencil]-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(piridin-2-ilmetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-(3-metoxipropil)-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

~~10/1~~ 98

Metilo 4-({3-[(4-metoxifenil)amino]-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}metil)benzoato

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-[2-(metiltio)etil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrol-2,5-diona

1-(3-Furilometil)-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-4-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-2,5-diona

3-[(4-Metoxifenil)amino]-1-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-4-fenil-1H-pirrol-2,5diona

Etilo {3-[(4-metoxifenil)amino]-2,5-dioxo-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il}acetato

3-Fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-{[4-(trifluorometoxi)fenil]amino}-1H-pirrol-2,5diona

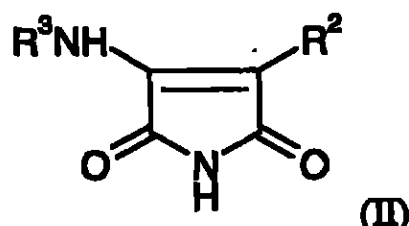
1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-[(4-metoxifenil)amino]-4-fenil-1H-pirrol-2,5diona

1-[(6-Aminopiridin-3-il)metil]-3-{[4-(difluorometoxi)fenil]amino}-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona y

1-[(6-Aminopiridina-3-il)metil]-3-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]-4-fenil-1-H-pirrol-2,5-diona

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,



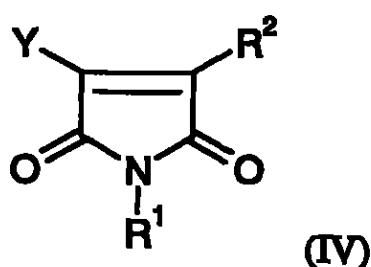
donde R^2 y R^3 son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula III,



10/2/99

donde R_1 es como se define en la reivindicación 1, en presencia de dialquilo azodicarboxilato, por ejemplo dietilo azodicarboxilato, y una fosfina, por ejemplo trifenilfosfina, opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte, por ejemplo un éter como tetrahidrofurano, a una temperatura en el rango de 0°C a 200°C .

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R_1 , R_2 y R_3 son como se define en la reivindicación 1, que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV,



donde R_1 y R_2 son como se define en la reivindicación 1 y Y es un grupo de residuos como por ejemplo halógeno (Cl, Br, I), con un compuesto de fórmula V,



donde R_3 es como se define en la reivindicación 1, opcionalmente en presencia de un líquido orgánico inerte, por ejemplo dimetilformamida, y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo carbonato de potasio, a una temperatura en el rango de 0°C a 250°C .

12. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en una mezcla con aditivos, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en terapia.

103 100

14. La utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1-9 para la manufactura de un medicamento para la modulación de los receptores nucleares de la hormona LXR α y/o β .

15. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad cardiovascular.

16. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la aterosclerosis.

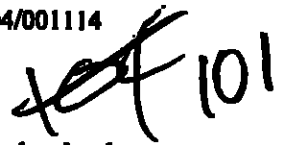
17. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la hipercolesterolemia.

18. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol.

19. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de reducir absorción intestinal del colesterol.

20. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de aumentar los niveles del colesterol HDL.

21. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento



y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de reducir los niveles del colesterol LDL.

22. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones inflamatorias.

23. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer.

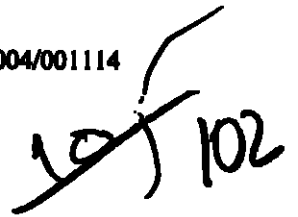
24. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la arterioesclerosis.

25. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes tipo 2.

26. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de mejorar la función HDL.

27. La utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de los desórdenes de lípidos (dislipidemia) asociados o no con la resistencia a la insulina.

28. Un método para tratar y/o prevenir los desórdenes de lípidos (dislipidemia) asociados o no con la resistencia a la insulina que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 a un mamífero que lo necesite.



29. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad cardiovascular que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera el citado tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

30. Un método para tratar y/o prevenir la aterosclerosis que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 a un mamífero que lo necesite.

31. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la hipercolesterolemia que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

32. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

33. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de reducir la absorción intestinal del colesterol que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

34. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de aumentar los niveles del colesterol HDL que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

~~103~~ 103

35. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas con la necesidad de reducir los niveles del colesterol LDL que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

36. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones inflamatorias que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

37. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

38. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la arterioesclerosis que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

39. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes tipo 2 que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

40. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones asociadas con la necesidad de mejorar la función HDL que comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, que requiera dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto como se define en cualquiera de reivindicaciones 1-9.

~~157~~ 104

41. Una formulación farmacéutica para su utilización en el tratamiento y/o la profilaxis de las afecciones asociadas con la necesidad de la modulación de los receptores nucleares de la hormona LXR α y/o β , que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 como un ingrediente activo en una mezcla con un potenciador, diluyente o excipiente aceptable.

42. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 combinada con otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de afecciones o desórdenes asociados con el desarrollo y el progreso de la aterosclerosis como la hipertensión, las dislipidemias, hiperlipidemias, hipercolesterolemias, diabetes tipo 2, inflamación, obesidad al igual que las afecciones asociadas con la necesidad de mejorar el transporte reverso de colesterol y/o reducir la absorción intestinal del colesterol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 405/06, C07D 401/06, C07D 207/416, A61K 31/4439, A61K 31/4025,
A61P 3/10, A61P 25/28

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)

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

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.
A	WO 0021927 A2 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 20 April 2000 (20.04.2000)	1-42
A	WO 0103705 A1 (TULARIK INC.), 18 January 2001 (18.01.2001)	1-42

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

☒ See patent family 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 application or patent not 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 citation or other special reason (as specified)

"O" document referring 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2004

Date of mailing of the international search report

11-11-2004

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5053, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

CAROLINA GOMEZ LAGERLÖF/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/001114

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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.: 28-40
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see extra sheet
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:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

~~104~~ 106
International application No.
PCT/SE 2004/001114

Box II 1

Claims 28-40 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39 1 (iv) Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

01/10/2004

International application No.

PCT/SE 2004/001114

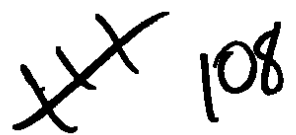
WO	0021927	A2	20/04/2000	AU	6111699	A	01/05/2000
				EP	1119548	A	01/08/2001
				GB	9821974	D	00/00/0000
				JP	2002527419	T	27/08/2002
				US	6719520	B	13/04/2004
				US	20040010031	A	15/01/2004
				GB	9827521	D	00/00/0000
				GB	9827883	D	00/00/0000
				GB	9905518	D	00/00/0000
				GB	9907086	D	00/00/0000
				GB	9919362	D	00/00/0000
WO	0103705	A1	18/01/2001	AU	6074700	A	30/01/2001
				CA	2377999	A	18/01/2001
				EP	1212065	A	12/06/2002
				JP	2004500332	T	08/01/2004

210
107

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
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)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101059-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST First)	BOSTRÖM, Jonas
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE



PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-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)	BRICKMANN, Kay
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	SE
II-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)	HOLM, Patrik
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	FI
III-3-7	State of residence	SE
II-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)	SANDBERG, Pernilla
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
II-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)	SWANSON, Marianne
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-5-6	State of nationality	SE
III-5-7	State of residence	SE

112
109

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

II-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST First)	WESTERLUND, Christer
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	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 151 85 Södertälje Sweden
IV 1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV 1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	11 July 2003 (11.07.2003)
VI-1-2	Number	0316232.8
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

113
110

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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	1	
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

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis 1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST First)	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) 0		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, BOSTRÖM, Jonas
VIII-2-1(i) 0		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, BRICKMANN, Kay
VIII-2-1(i) 0		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, HOLM, Patrik
VIII-2-1(i) 0		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, SANDBERG, Pernilla
VIII-2-1(i) 0		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, SWANSON, Marianne
VIII-2-1(i) 0		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, WESTERLUND, Christer
VIII-2-1(i) x)	This declaration is made for the purposes of	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX 1	Request (including declaration sheets)	7	✓
IX-2	Description	51	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX 7	TOTAL	68	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 1566/04	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
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	Christer Wahlström	
X-1-3	Capacity		

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(X)		
10-5	International Searching Authority	ISA/SE	
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

101059-1 WO

PCT REQUEST

7/7

Original (for SUBMISSION)

116 113

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Södertälje, 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 enseñas, 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(s) 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 desistir 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 legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. 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. 16-56 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) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke 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. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

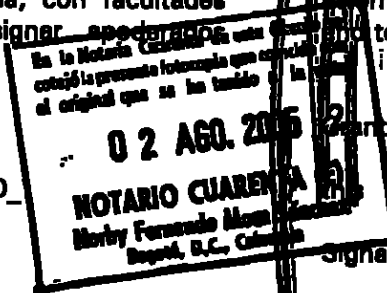
Witnessed and signed in Macclesfield, Cheshire,

England 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director. IP Services



120716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

115

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.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

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

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 *ATRAZENECA 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.

Notary Public (Seal)

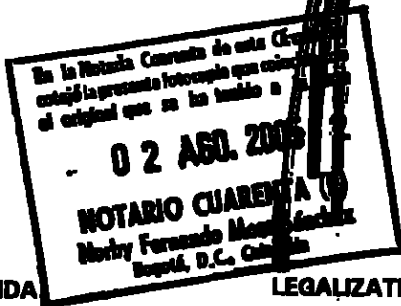
**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

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.



214 116

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

Certified/Attesté

5. at London/Londres

6. the/c 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



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.



128 117

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 Sodertalje, 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

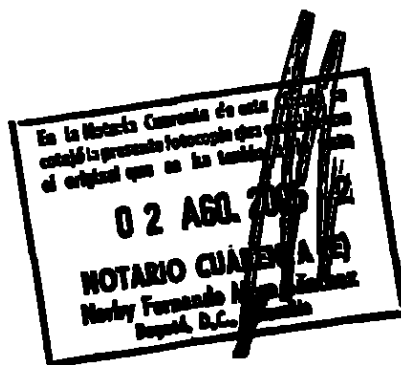
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

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.

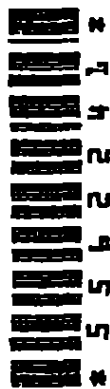




ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

GAVRI

12/118



REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía	
Código 9995									
País: Colombia - Departamento: Cundinamarca - Municipio: Bogotá D.C. - Corregimiento: a la 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	
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento a la Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.	
Fecha de la defunción	Hora
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM	Número de certificado de defunción A- 2094375.
Presunción de muerte	
Jurado que profiere la sentencia	
Fecha de la sentencia	
Año Mes Día	
Documento presentado	Número y cargo del funcionario
Autorización judicial ☐	Certificado Médico ☒
ANDRES DIAZ CAMPOS.-	
R. M. No. 79282662	

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	
Año 2004 Mes 11 Día 02	Número y firma del funcionario que autoriza
BLANCA RIVERA GONZALEZ RESTREPO	
NOTA: [Firma]	

ESTADIO PARA NOTAS	
PADRES: ALFONSO CASTRO	
MERCEDES DUQUE.	

ORIGINAL PARA LA FICHA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

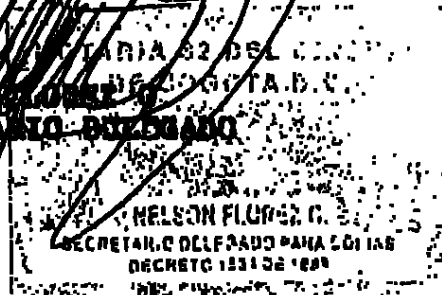
Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

SECRETARIO DELEGADO





Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06000249 00000000

Folios: 121

Fecha (RND): 2006-01-30 16:31:55

Trámite : 011 PCT-POTENT 376 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

119

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-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.		()	()
-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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y 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 se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:


30 En 106

PETITORIO

AS: 100.122

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06004249 00000000 Folios: 121
Fecha (IMP): 2006-01-30 16:21:35
Trámite: 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 11-02-2006

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 Södertälje, 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: Jonas Bostrom, Kay Brickmann, Patrik Holm, Pernilla Sandberg, Marianne Swanson, Christer Westerlund

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; Skårgårdsvägen 984, FIN-21600 Pargas, Finlandia, 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; Suecia (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Suecia y Finlandia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/001114 Fecha 08-07-2004
Publicación Internacional No. WO 2005/005417 A1 Fecha 20-01-2005

Título (54): DERIVADOS DE PIRROL 2,5-DIONA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR HEPÁTICO X

7 Clasificación Internacional (51) C07D 405/06, C01 06, 207/416, A61K 44/34, 31/4025, A61P 3/10, 25/28, 3/06,

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

11-07-2003

(31) Número de Solicitud

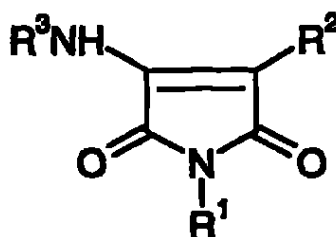
0316232.8

9 Comprobante de pago No. 05-95-71-05-85

Fecha: 27-01-2006

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I :



Fórmula I

donde

R^1 se selecciona entre fenilo (1-4C)alquilo donde el fenilo se sustituye por (1-4C)alcoxicarbonilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C) alquilo; heteroaril(1-4C)alquilo donde el heteroarilo opcionalmente se sustituye por (1-4C)alquilo o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H o (1-4C)alquilo; o un grupo alquilo (1-4C) que se sustituye por uno o varios de los siguientes: fluoro, (1-4C)alcoxicarbonilo, (1-3C)alquiltio o (1-3C)alcoxi opcionalmente sustituido por uno o varios fluoro;

R^2 es fenilo;

R^3 se selecciona entre fenilo, indolilo o benzofuranilo cada uno opcionalmente sustituido por uno o varios de los siguientes: (1-3C)alcanoilo, (1-3C)alcoxi opcionalmente sustituido por uno o varios fluoro; (1-3C)alquiltio; o un grupo de fórmula NR^aR^b en el cual R^a y R^b independientemente representan H, (1-3C)alquilo o (1-3C)alcanoilo o R^a y R^b junto con el átomo de hidrógeno al cual están adheridos representan morfolino, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de dicha sal.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 2-metiltioetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-metoxipropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, etoxycarbonilmetilo, 4-*N,N*-dimetilaminobencilo, 4-metoxycarbonilbencilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 6-amino-3-piridilmetilo, 3-furilometilo o (5-metilisoxazol-3il) metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el cual R^3 se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 4-morfolinofenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3, 3-trifluoropropilo, 3-metoxipropilo, etoxicarbonilmetilo, 2- piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 6-amino-3-piridilmetilo o (5-metilisoxazol-3il)metilo;

R^2 es fenilo;

R^3 se selecciona entre fenilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilaminofenilo, 4-difluorometoxifenilo o 4-morfolinofenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2-metoxietilo, 6-amino-3-piridilmetilo, 3-piridilmetilo o 2,2,2-trifluoroetilo;

R^2 es fenilo; y

R^3 se selecciona entre 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-morfolinofenilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 2,2,2-trifluoroetilo, 3-furilometilo, 6-amino-3-piridilmetilo o 3-piridilmetilo;

R^2 es fenilo; y

R^3 se selecciona entre 4-metoxifenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-morfolinofenilo o 2-acetil-5-benzofuranilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^1 se selecciona entre 6-amino-3- piridilmetilo o 2-metoxietilo;

R^2 es fenilo; y

R^3 se selecciona entre 4-morfolinofenilo, 4-trifluorometoxifenilo o 4-difluorometoxifenilo.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

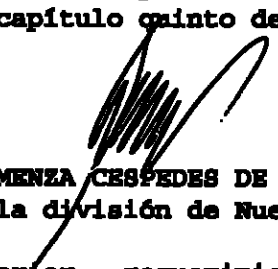
REFERENCIA	Radicación No.	6 8249
	Solicitud internacional	SE2004/001114
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3365

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 MAR. 2006
jramos