

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-60216

54. TITULO

DERIVADOS DE DIFFENTIAZETIDINONA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA

DE LA ABSORCION DE COLESTEROL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A G L K 31/397

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

Publicacion

Fin 23-07-2006

55

PETITORIO

AS: 101.304



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-060216- -00000-0000
Fec: 2005-05-21 16:36:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII
Eva: 376 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folios 140

FORMULARIO ÚNICO SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-1-51 85 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. 16-58 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: Susanne ALENFALK, Mikael DAHLSTRÖM, Fana HUNEGNAW, Staffan KARLSSON, Malin LEMURELL, Ann-Margret LINDQVIST, Tore SKJÄRET, Ingemar STARKE
Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente)
Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/001959 Fecha 21-12-2004

Publicación Internacional No. WO 2005/061451 A1 Fecha 07-07-2005

Título (54): DERIVADOS DE DIFENILAZETIDINONA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL

7 Clasificación Internacional (51) A 61 K 31 / 327

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

23-12-2003

(31) Número de Solicitud

0329778.5

9 Comprobante de pago No. 06-33.611

Fecha 21-06-2006

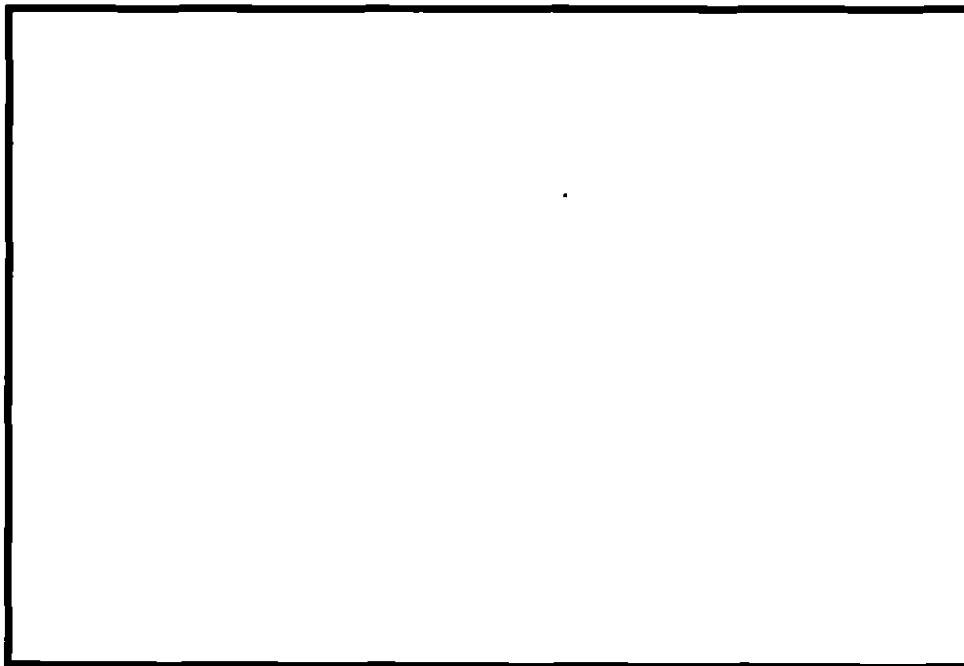
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

Z

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☒ Documento que acredite 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: Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo temático
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 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,611
FECHA : MAYO 5 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-060216-00000-0000
Pag: 2006-05-21 16:36:16 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII
Eva: 376 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION F2805 140

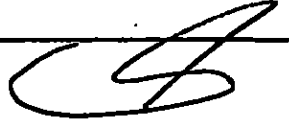
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44793127	05/05/2006	34,500,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Refno Folio 6 'Extracho'

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 July 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/061451 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 205/08,
A61K 31/397, A61P 3/06, 9/10, 25/28

STARKE, Ingemar [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/001959

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

(22) International Filing Date:
21 December 2004 (21.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0329778.5 23 December 2003 (23.12.2003) GB

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, 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.

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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, IE, IS, IT, LT, 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).

(72) Inventors; and

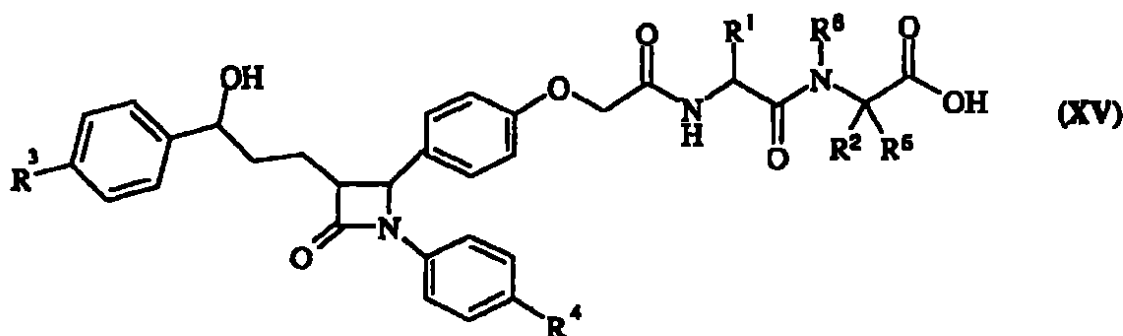
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALENFALK, Susanne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). DAHLSTRÖM, Mikael [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). HUNEGNAW, Fana [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). KARLSSON, Staffan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LEMURELL, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LJNDQVIST, Ann-Margret [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SKJÄRET, Tore [NO/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: DIPHENYLAZETIDINONE DERIVATES PROCESSING CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORY ACTIVITY



(57) Abstract: Compounds of formula (XV): [Chemical formula should be inserted here. Please see paper copy] (XV) (wherein variable groups are as defined within) pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts and prodrugs thereof and their use as cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hyperlipidaemia are described. Processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are also described.

Diphenylazetidinone Derivates Possessing Cholesterol Absorption Inhibitory Activity

This invention relates to 2-azetidinone derivatives, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts and prodrugs thereof. These 2-azetidinones possess
5 cholesterol absorption inhibitory activity and are accordingly of value in the treatment of disease states associated with hyperlipidaemic conditions. They are therefore useful in methods of treatment of a warm-blooded animal, such as man. The invention also relates to processes for the manufacture of said 2-azetidinone derivatives, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the manufacture of medicaments to inhibit
10 cholesterol absorption in a warm-blooded animal, such as man. A further aspect of this invention relates to the use of the compounds of the invention in the treatment of dyslipidemic conditions.

Atherosclerotic coronary artery disease is a major cause of death and morbidity in the western world as well as a significant drain on healthcare resources. It is well-known that
15 hyperlipidaemic conditions associated with elevated concentrations of total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) cholesterol are major risk factors for cardiovascular atherosclerotic disease (for instance "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. *et al*; Circulation 1999, 100, 1930-1938 and "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the
20 American Heart Association" Grundy S, Benjamin I., Burke G., *et al*; Circulation, 1999, 100, 1134-46).

The concentration of plasma cholesterol depends on the integrated balance of endogenous and exogenous pathways of cholesterol metabolism. In the endogenous pathway, cholesterol is synthesized by the liver and extra hepatic tissues and enters the circulation as
25 lipoproteins or is secreted into bile. In the exogenous pathway cholesterol from dietary and biliary sources is absorbed in the intestine and enters the circulation as component of chylomicrons. Alteration of either pathway will affect the plasma concentration of cholesterol.

The precise mechanism by which cholesterol is absorbed from the intestine is however not clear. The original hypothesis has been that cholesterol is crossing the intestine by
30 unspecific diffusion. But more recent studies are suggesting that there are specific transporters involved in the intestinal cholesterol absorption. (See for instance New molecular targets for cholesterol-lowering therapy Izzat, N.N., Deshazer, M.E. and Loose-Mitchell D.S. JPET 293:315-320, 2000.)

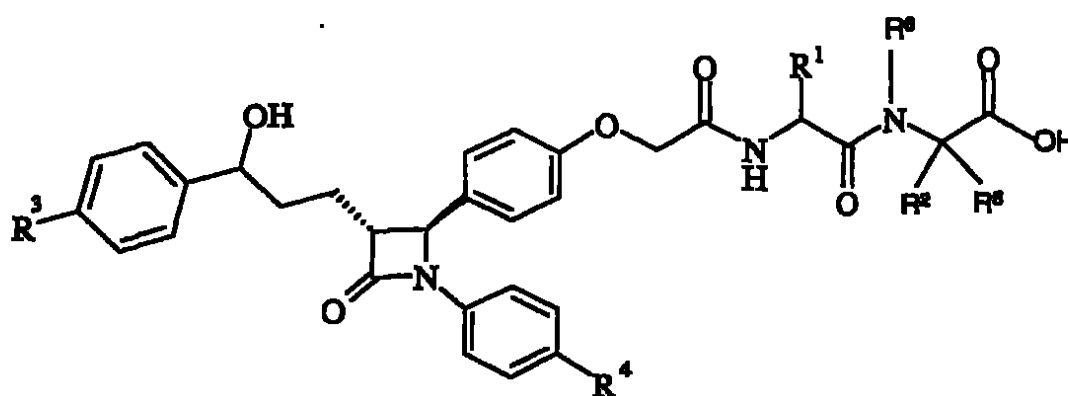
A clear association between reduction of total cholesterol and (LDL) cholesterol and decreased instance of coronary artery disease has been established, and several classes of pharmaceutical agents are used to control serum cholesterol. There major options to regulate plasma cholesterol include (i) blocking the synthesis of cholesterol by agents such as
5 HMG-CoA reductase inhibitors, for example statins such as simvastatin and fluvastatin, which also by up-regulation of LDL-receptors will promote the cholesterol removal from the plasma; (ii) blocking the bile acid reabsorption by specific agents resulting in increased bile acid excretion and synthesis of bile acids from cholesterol with agents such as bile acid binders, such as resins e.g. cholestyramine and cholestipol; and (iii) by blocking the intestinal
10 uptake of cholesterol by selective cholesterol absorption inhibitors. High density lipoprotein (HDL) elevating agents such as fibrates and nicotinic acid analogues have also been employed.

Even with the current diverse range of therapeutic agents, a significant proportion of the hypercholesterolaemic population is unable to reach target cholesterol levels, or drug
15 interactions or drug safety preclude the long term use needed to reach the target levels. Therefore there is still a need to develop additional agents that are more efficacious and are better tolerated.

Compounds possessing such cholesterol absorption inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/02048, WO 94/17038,
20 WO 95/08532, WO 95/26334, WO 95/35277, WO 96/16037, WO 96/19450, WO 97/16455, WO 02/50027, WO 02/50060, WO 02/50068, WO 02/50090, WO 02/66464, US 5756470, US 5767115 and US RE37721.

The present invention is based on the discovery that certain 2-azetidinone derivatives surprisingly inhibit cholesterol absorption. Such properties are expected to be of value in the
25 treatment of disease states associated with hyperlipidaemic conditions. The compounds of the present invention are not disclosed in any of the above applications and we have surprisingly found that the compounds of the present invention possess beneficial efficacious, metabolic and toxicological profiles that make them particularly suitable for *in vivo* administration to a warm blooded animal, such as man. In particular certain compounds of the present invention
30 have a low degree of absorption compared to compounds of the prior art whilst retaining their ability to inhibit cholesterol absorption.

Accordingly there is provided a compound of formula (I):



(I)

wherein:

- R^1 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylcarbonylamino C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
- R^2 and R^5 are independently hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, cyano, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkoxy, $(C_{1-4})_3Si$, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$, C_{3-6} cycloalkyl, aryl or aryl C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
- R^3 is hydrogen, alkyl, halo, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkylS-;
- R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo or C_{1-6} alkoxy;
- R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;
- wherein R^5 and R^3 may form a ring with 2-7 carbon atoms and wherein R^6 and R^2 may form a ring with 3-6 carbon atoms;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to an aspect of the invention R^1 may be hydrogen, phenyl or a branched or unbranched C_{1-6} alkyl. According to an aspect of the invention R^2 may be hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, acylamino, C_{1-6} alkoxy, halo, methoxy or C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be

optionally substituted by hydroxy, alkyl, alkoxy or cyano. According to an aspect of the invention R^3 may be R^3 is hydrogen, methyl, chlorine, fluorine, C_{1-6} alkylS-, or methoxy.

According to an aspect of the R^4 is hydrogen or halo, for instance chlorine or fluorine.

According to an aspect of the invention R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl or R^6 and R^2

5 form a ring with 3-6 carbon atoms.

According to a further aspect of the invention:

R^1 is hydrogen;

R^2 is a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, optionally substituted by a C_{3-6} cycloalkyl, alkylS-,
10 aryl optionally substituted by hydroxy or cyano, amino, N-(C_{1-6} alkyl)amino, N,N-(C_{1-6} alkyl)₂amino or aryl C_{1-6} alkylS(O)_a, wherein a is 0-2

R^3 and R^4 are halo;

R^5 and R^6 are hydrogen..

15 In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, " C_{1-6} alkyl" and " C_{1-4} alkyl" include propyl, isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as
20 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals, for example "phenyl C_{1-6} alkyl" would include benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

Where optional substituents are chosen from "one or more" groups it is to be understood that this definition includes all substituents being chosen from one of the specified
25 groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

The term "aryl" refers to a 4-10 membered aromatic mono or bicyclic ring containing 0 to 5 heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen or sulphur. The term "aryl" includes both unsubstituted and substituted aromatic rings. Examples of aryls include phenyl, pyrrolyl, furanyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyridyl,
30 isoxazolyl, oxazolyl, 1,2,4 oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, 1,2,4-triazolyl, thienyl, naphthyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzthienyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, 1,3-benzodioxolyl, indolyl, pyridoimidazolyl, pyrimidoimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxaliny, quinazolinyl, phthalazinyl,

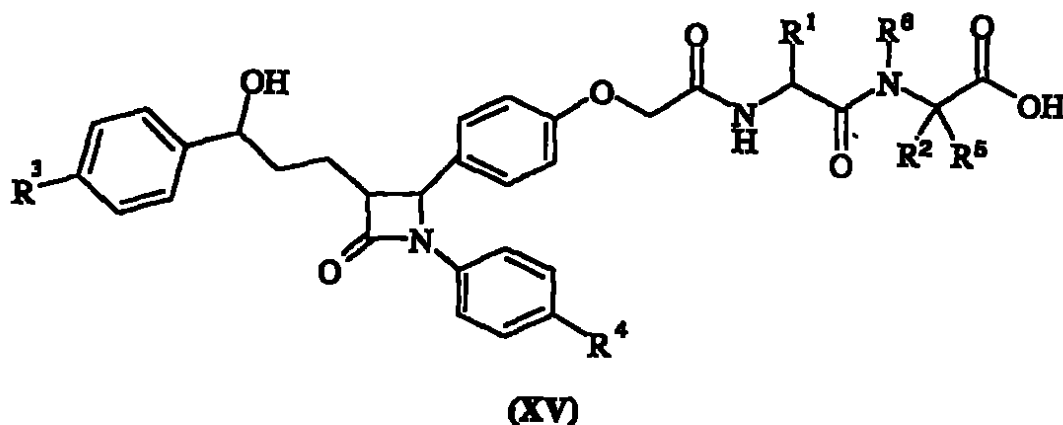
to 7

cinnoliny and naphthyridiny. Particularly "aryl" refers to phenyl, thienyl, pyridyl, imidazolyl or indolyl.

Examples of "C₁₋₆alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphiny, ethylsulphiny, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "N-(C₁₋₆alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of "N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino" include di-N-methylamino, di-(N-ethyl)amino and N-ethyl-N-methylamino. "C₃₋₆cycloalkyl" refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

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

The invention also provides for a compound of formula (XV):



The same substituents apply for the compound of formula (XV) as for those described in connection with the compound of formula (I). The same definitions and other description of formula (I) will also apply to formula (XV). A process for preparing a compound of formula (XV) will be obvious to those skilled in the art, from the description of the process for preparing a compound of formula (I).

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

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

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

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

30 Some compounds of the formula (I) may have chiral centres and/or geometric isomeric centres (*E*- and *Z*- isomers), and it is to be understood that the invention encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess cholesterol absorption inhibitory activity.

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

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

Particular values are as follows. Such values may be used where appropriate with any of the definitions, claims or embodiments defined hereinbefore or hereinafter.

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by aryl.

R^1 is selected from C_{1-6} alkyl wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by aryl.

R^1 is selected from hydrogen, isobutyl, phenyl or benzyl.

R^1 is selected from isobutyl or benzyl.

R^1 is hydrogen.

R^1 is isobutyl.

R^1 is phenyl.

R^1 is benzyl.

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carboxy, carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one substituent selected from hydroxy.

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one hydroxy.

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy or aryl.

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or phenyl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carboxy, carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0, C_{3-6} cycloalkyl, phenyl, imidazolyl or indolyl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one substituent selected from hydroxy.

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy or phenyl.

R^2 is selected from methyl, isopropyl, isobutyl, hydroxymethyl, carboxymethyl, carbamoylmethyl, 2-carboxyethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methylthioethyl, 4-aminobutyl, cyclohexylmethyl, benzyl, indol-3-ylmethyl, imidazol-4-ylmethyl, 4-hydroxybenzyl, cyclohexyl, phenyl, 4-hydroxyphenyl or 4-guadinophenyl.

5 R^2 is selected from hydroxymethyl, isobutyl or benzyl.

R^3 is hydrogen or halo.

R^3 is hydrogen or fluoro.

R^3 is fluoro.

R^3 is hydrogen.

10 R^4 is hydrogen or halo.

R^4 is hydrogen or fluoro.

R^4 is fluoro.

R^4 is hydrogen.

Therefore in a further aspect of the invention, there is provided a compound of
15 formula (I) (as depicted above) wherein:

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by aryl;

R^2 is selected from C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carboxy, carbamoyl,
20 C_{1-6} alkylS(O)_n wherein a is 0, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one substituent selected from hydroxy;

R^3 is hydrogen or halo;

R^4 is hydrogen or halo;

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

25 Therefore in a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

R^1 is selected from isobutyl or benzyl;

R^2 is selected from hydroxymethyl, isobutyl or benzyl;

R^3 is fluoro;

30 R^4 is fluoro;

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

In a further aspect of the invention there is provided a compound of formula (I) (as depicted above) wherein:

R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, aryl or benzyl;

R^2 is selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, C_{1-6} alkoxy or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one hydroxy;

5 R^3 is hydrogen or halo;

R^4 is hydrogen or halo;

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

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

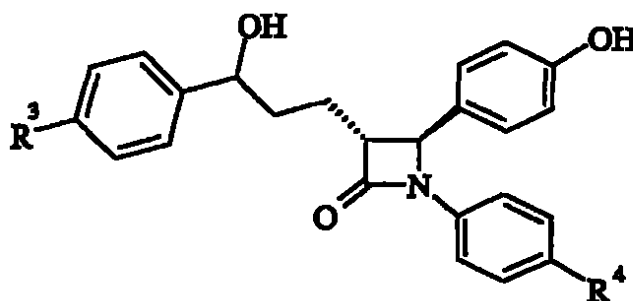
10 prodrug thereof.

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

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a

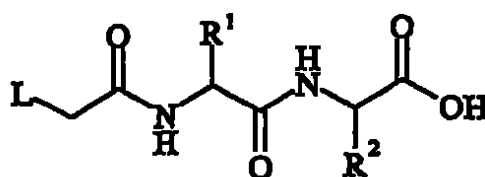
15 prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

Process 1) reacting a compound of formula (II):



(II)

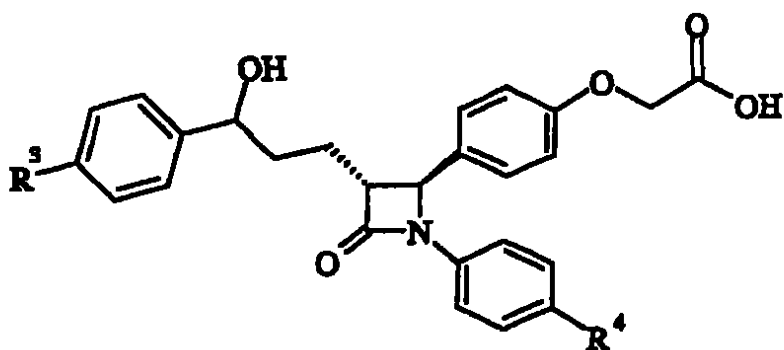
20 with a compound of formula (III):



(III)

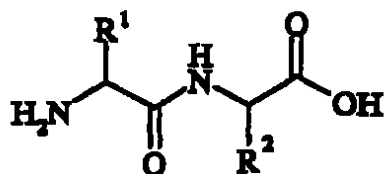
wherein L is a displaceable group;

Process 2) reacting an acid of formula (IV):



(IV)

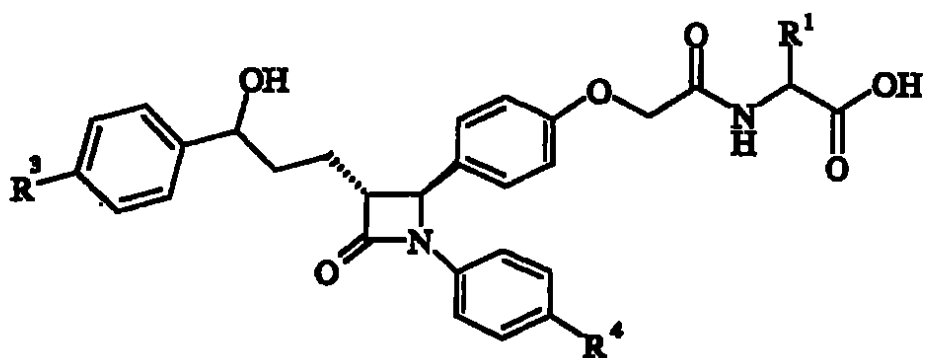
or an activated derivative thereof; with an amine of formula (V):



(V)

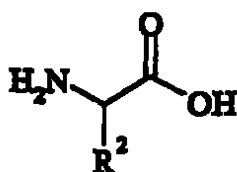
5

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



(VI)

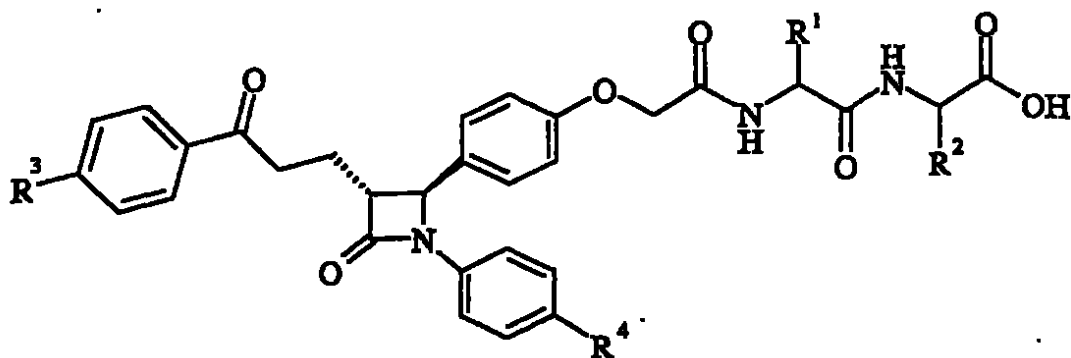
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

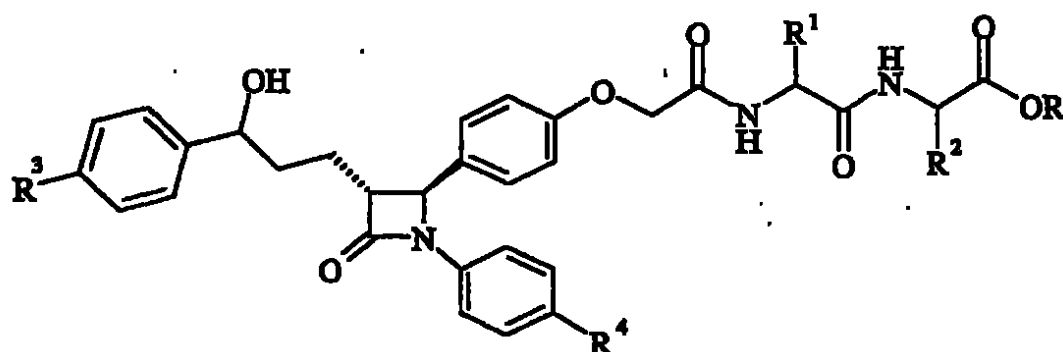
10

Process 4): reducing a compound of formula (VIII):



(VIII)

Process 5): De-esterifying a compound of formula (IX)



(IX)

wherein the group C(O)OR is an ester group;

and thereafter if necessary or desirable:

i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I);

ii) removing any protecting groups;

10 iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug; or

iv) separating two or more enantiomers.

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

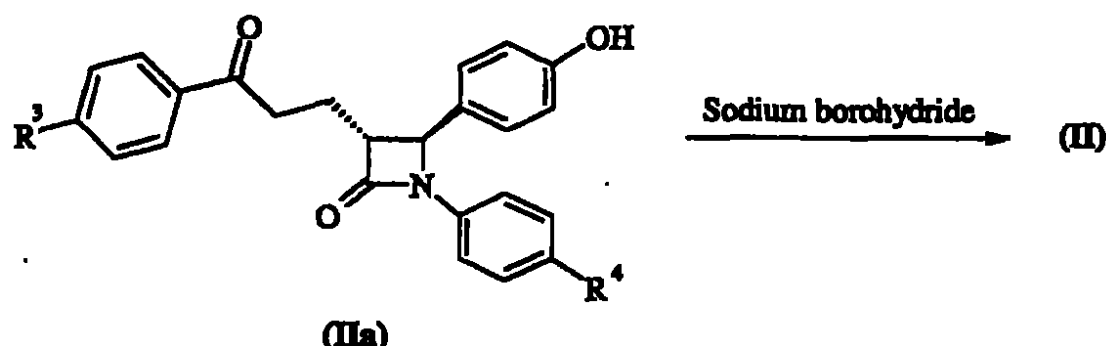
15 C(O)OR is an ester group, suitable values for C(O)OR are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

The compound of the formula (VI) is an intermediate in the process of preparing formula (I).

20 The starting materials used in the present invention can be prepared by modifications of the routes described in EP 0 792 264 B1. Alternatively they can be prepared by the following reactions.

Process 1): Alcohols of formula (II) may be reacted with compounds of formula (III) in the presence of a base for example an inorganic base such as sodium carbonate, or an organic base such as Huniga base, in the presence of a suitable solvent such as acetonitrile, dichloromethane or tetrahydrofuran at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably
 5 at or near reflux.

Compounds of formula (II) may be prepared according to the following scheme:



Scheme 1

Compounds of formula (IIa) may be prepared according to the procedure, or by
 10 analogy with the procedure described in Guangzhong Wu, YeeShing Wong, Xing Chen and Zhixian Ding, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3714.

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

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

Acids of formula (IV) and (VI) may be prepared from compounds of formula (II) by reacting them with the appropriate, optionally protected, side chain using the conditions of *Process 1*).

Amines of formula (V) and (VII) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Process 4): Reduction of compounds of formula (VIII) could be performed with a hydride reagent such as sodium borohydride in a solvent such as methanol at temperatures suitable between -20-40°C.

Compounds of formula (VIII) can be prepared from compounds of formula (IIa), by performing *Process 1*.

Process 5): Esters of formula (IX) may be deprotected under standard conditions such as those described below, for example a methyl or ethyl ester may be deprotected with sodium hydroxide in methanol at room temperature.

Compounds of formula (IX) may be prepared from compounds of formula (II) by reacting them with the appropriate protected side chain using the conditions of *Process 1*).

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

It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where

protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard practice (for illustration see T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may
5 be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

A suitable protecting group for an amino or alkylamino group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an alkoxycarbonyl group, for example a methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or *t*-butoxycarbonyl group, an arylmethoxycarbonyl group, for example benzyloxycarbonyl, or an aroyl group, for example benzoyl. The deprotection
10 conditions for the above protecting groups necessarily vary with the choice of protecting group. Thus, for example, an acyl group such as an alkanoyl or alkoxycarbonyl group or an aroyl group may be removed for example, by hydrolysis with a suitable base such as an alkali metal hydroxide, for example lithium or sodium hydroxide. Alternatively an acyl group such as a *t*-butoxycarbonyl group may be removed, for example, by treatment with a suitable acid
15 as hydrochloric, sulphuric or phosphoric acid or trifluoroacetic acid and an arylmethoxycarbonyl group such as a benzyloxycarbonyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon, or by treatment with a Lewis acid for example boron tris(trifluoroacetate). A suitable alternative protecting group for a primary amino group is, for example, a phthaloyl group which may be removed by
20 treatment with an alkylamine, for example dimethylaminopropylamine, or with hydrazine.

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

A suitable protecting group for a carboxy group is, for example, an esterifying group,
30 for example a methyl or an ethyl group which may be removed, for example, by hydrolysis with a base such as sodium hydroxide, or for example a *t*-butyl group which may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic

acid, or for example a benzyl group which may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon.

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

- 5 As stated hereinbefore the compounds defined in the present invention possess cholesterol absorption inhibitory activity. These properties may be assessed, using the following biological tests.

In vivo testing of cholesterol absorption inhibitors (A)

- C57BL/6 female mice were maintained on regular chow diet and housed in individual
10 cages to collect faeces. Mice were fasted for 3 hours and then gavaged with vehicle or compound. Half an hour later the mice were gavaged with radiolabelled cholesterol. Six hours after the ¹⁴C-cholesterol gavage blood samples were taken via the tail and plasma prepared to determine how much cholesterol were absorbed. 24 hours after the gavage of ¹⁴C-cholesterol the mice were bled and plasma were prepared for analysis. Faeces were collected for 24 hours
15 to assess absorption efficiency.

In vivo testing of cholesterol absorption inhibitors (B).

- C57BL/6 female mice were maintained on regular chow diet and housed in individual
cages to collect faeces. Mice were fasted for 3 hours and then gavaged with vehicle or
compound. One to ten hours later the mice were gavaged with radiolabelled cholesterol. Six
20 hours after the ¹⁴C-cholesterol gavage blood sample was taken via the tail and plasma prepared to determine how much cholesterol was absorbed. 24 hours after the gavage of ¹⁴C-cholesterol the mice were bled and plasma analysed for radioactivity. Faeces were also collected for 24 hours to assess absorption efficiency.

References

1. E. A. Kirk, G. L. Moe, M. T. Caldwell, J. Å. Lemmark, D. L. Wilson, R. C. LeBoeuf. Hyper- and hypo-responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes. *J. Lipid Res.* 1995 36:1522-1532.
- 5 2. C. P. Carter, P. N. Howles, D. Y. Hui. Genetic variation in cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. *J. Nutr.* 1997 127:1344-1348.
3. C. D. Jolley, J. M. Dietschy, S. D. Turley. Genetic differences in cholesterol absorption in 129/Sv and C57BL/6 mice: effect on cholesterol responsiveness. *Am. J. Physiol.* 1999 276:G1117-G1124.
- 10 Administration of 5 µmol/kg of Example 3 gave 75% inhibition of ¹⁴C-cholesterol absorption (procedure A). Administration of 5 µmol/kg of Example 4 gave 58% inhibition of ¹⁴C-cholesterol absorption (procedure A).

Absorption

- The absorption of the compounds of formula (I) can be tested in a Caco-2 cells model
- 15 (Gastroenterology 1989, 96, 736).

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

- 20 The composition may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous, subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository.

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

- The compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose within the range of approximately 0.02-100 mg/kg, preferably 0.02-50 mg/kg, and this normally provides a therapeutically-effective dose. A unit dose form such as a tablet
- 30 or capsule will usually contain, for example 1-250 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 1-50 mg/kg, particularly 0.1-10 mg/kg is employed. In another aspect a daily dose in the range of 0.01-20 mg/kg is employed. In one aspect of the invention the daily dose of a compound of formula (I) is less than or equal to 100mg. However the daily dose

will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

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

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

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

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, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the production of a cholesterol absorption inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

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

Herein, where the production of a cholesterol absorption inhibitory effect or a
25 cholesterol lowering effect is stated, suitably this relates to the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man. Additionally it relates to the treatment of dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia
30 and hypoalphalipoproteinemia (low HDL) in a warm-blooded animal, such as man. Furthermore it relates to the treatment of different clinical conditions such as atherosclerosis, arteriosclerosis, arrhythmia, hyper-thrombotic conditions, vascular dysfunction, endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart diseases, cardiovascular diseases, myocardial

infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, inflammation of cardiovascular tissues such as heart, valves, vasculature, arteries and veins, aneurisms, stenosis, restenosis, vascular plaques, vascular fatty streaks, leukocytes, monocytes and/or macrophage infiltration, intimal thickening, medial thinning, infectious and surgical trauma and vascular
5 thrombosis, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man. It also relates to the treatment of atherosclerosis, coronary heart diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man.

The production of a cholesterol absorption inhibitory effect or a cholesterol lowering
10 effect also relates to a method of treating and/or preventing atherosclerotic lesions, a method of preventing plaque rupture and a method of promoting lesion regression. Furthermore it relates to a method of inhibiting monocytes-macrophage accumulation in atherosclerotic lesions, a method of inhibiting expression of matrix metalloproteinases in atherosclerotic lesions, a method of inhibiting the destabilization of atherosclerotic lesions, a method for
15 preventing atherosclerotic plaque rupture and a method of treating unstable angina.

The production of a cholesterol absorption inhibitory effect or a cholesterol lowering effect also relates to a method of treating sitosterolemia.

Compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof may also have value in the treatment or prevention of
20 Alzheimer's Disease (see for example WO 02/096415). Therefore in a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use in the treatment or prevention of Alzheimer's Disease.

Compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of
25 such a salt or a prodrug thereof may also have value in the treatment or prevention of vascular inflammation (see for example WO 03/026644). Therefore in a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use in the treatment or prevention of vascular inflammation.

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

77 14

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

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

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with cholesterol biosynthesis inhibitors, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable cholesterol biosynthesis inhibitors include HMG Co-A reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors and squalene epoxidase inhibitors. A suitable squalene synthesis inhibitor is squalastatin 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, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with an HMG Co-A reductase inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable HMG Co-A reductase inhibitors, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are statins well known in the art. Particular statins are fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, bervastatin, dalvastatin, mevastatin and rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A further particular statin is pitvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, 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 further particular statin is rosuvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A preferable particular statin is rosuvastatin calcium salt.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof and an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination
10 treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of an HMG Co-A reductase inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a
15 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.

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a
20 prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of a matrix metalloproteinase inhibitor.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in
25 association with an ileal bile acid (IBAT) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO
30 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, WO 01/68096, WO

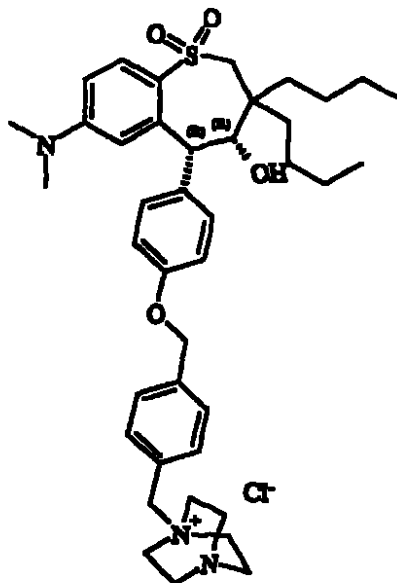
01/68637, WO 02/08211, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 and EP 1 070 703 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference. Particularly the named examples of these patent applications are incorporated herein by reference. More particularly claim 1 of these patent application are incorporated herein by reference.

Other suitable classes of IBAT inhibitors for use in combination with compounds of the present invention are the 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

10 One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention 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).

15 A further suitable compound possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention is S-8921 (EP 597 107).

A further suitable IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is the compound:



WO 99/32478

20 A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-120 of WO 02/50051, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-120 are incorporated herein by reference. Claims 1-15 of WO 02/50051 are also

79
16

incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 02/50051 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl) carbamoyl]methyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(carboxymethyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(2-sulphoethyl) carbamoyl]methyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

10 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(2-sulphoethyl) carbamoyl]methyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulphoethyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulphoethyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

15 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxypentyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulphoethyl) carbamoyl]-2-fluorobenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

25 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-[R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl) carbamoyl]-2-hydroxyethyl} carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(carboxymethyl) carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{ α -[*N'*-((ethoxy)(methyl)phosphoryl-methyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)benzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-

5 tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-methylthio-1-carboxyethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

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

10 benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-[(methyl)(hydroxy)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-methylsulphinyl-1-

15 carboxyethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; and

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-[*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-sulphoethyl}carbamoyl)-4-hydroxybenzyl]carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

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

20 A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-44 of WO 03/020710, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-44 are incorporated herein by reference. Claims 1-10 of WO 03/020710 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/020710

25 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-(*S*)-3-(*R*)-4-(*R*)-5-(*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{2-(*S*)-3-(*R*)-4-(*R*)-5-(*R*)-

30 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(*R*)- α -(*N'*-{(*S*)-1-carbamoyl-2-hydroxyethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(hydroxycarbamoyl-methyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-(*R*)- α -(*N'*-[2-(*N'*-pyrimidin-2-ylureido)ethyl]carbamoyl)benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
 5 benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-(*R*)- α -(*N'*-[2-(*N'*-pyridin-2-ylureido)ethyl]carbamoyl)benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(1-*t*-
 10 butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 15 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-(*R*)- α -(*N'*-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methoxyethyl]carbamoyl)benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(2-aminoethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 20 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(piperidin-4-ylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; or
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(2-*N,N*-dimethylaminosulphamoyl)ethyl]carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 25 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-7 of WO 03/022825, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-7 are incorporated herein by reference. Claims 1-8 of WO 03/022825 are also
 30 incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/022825 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:
 1,1-dioxo-3(*R*)-3-butyl-3-ethyl-5-(*R*)-5-phenyl-8-[*N*-(*R*)- α -carboxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-[N-((R)- α -carboxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3(R)-3-butyl-3-ethyl-5-(R)-5-phenyl-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-bromo-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 10 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(S)-5-phenyl-7-bromo-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(R)-5-phenyl-7-bromo-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 15 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine ammonia salt;
- 20 1,1-dioxo-3-(S)-3-ethyl-3-butyl-5-(S)-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine diethylamine salt; and
- 25 1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-5-(R)-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine diethylamine salt;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-4 of WO 03/022830, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-4 are incorporated herein by reference. Claims 1-8 of WO 03/022830 are also

incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/022830 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(N-{(R)- α -[N-

(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine

5 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine ammonia salt

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-{N-[α -(carboxy)-2-fluorobenzyl]

carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine; and

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-{N-[1-(carboxy)-1-(thien-2-yl)methyl]

10 carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine

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

A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-39 of WO 03/022286, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of

15 Examples 1-39 are incorporated herein by reference. Claims 1-10 of WO 03/022286 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/022286 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

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

20 benzothiadiazepine;

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

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-

25 methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxybutyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-((R)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]propyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

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

benzothiadiazepine; and

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[N-((R)- α -carboxy-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

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

A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-7 of WO 03/091232, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-7 are incorporated herein by reference. Claims 1-10 of WO 03/091232 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/091232 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-((R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

27 19

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-((R/S)- α -[*N*-[1-(R)-2-(S)-1-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-yl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{*N*-[(R)- α -[*N*-{2-(S)-[*N*-(carbamoylmethyl)carbamoyl]pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

10 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-((R)- α -[*N*-[2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)ethyl]carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; and

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahydroxytetrahydropyran-2-ylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-

15 2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

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

Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention is disclosed in WO 03/106482.

Suitable IBAT disclosed in WO 03/106482 for use in combination with compounds of the present invention are selected from any one of:

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

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

25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxybutyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxy-2-methylbutyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxy-3-methylbutyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-[(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxy-2-

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

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

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

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

10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxy-3-methylthiopropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

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

15 1,5-benzothiazepine;

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

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

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

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

25 Further suitable IBAT inhibitors for use in combination with compounds of the present invention are those disclosed in WO 04/076430.

In a particular aspect of the invention an IBAT inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof is an IBAT inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a

salt or a prodrug thereof and an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

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

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

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

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

24/21

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the

5 production of a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man.

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the

10 simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO

15 acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a PPAR alpha and/or gamma agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO

20 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO03/051821, WO03/051822, WO03/051826, PCT/GB03/02584, PCT/GB03/02591, PCT/GB03/02598, 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.

25 Particularly a PPAR alpha and/or gamma agonist refers to WY-14643, clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, GW 9578, troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone, eglitazone, proglitazone, NN622/Ragaglitazar, BMS 298585, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 and GW 2433. Particularly a PPAR alpha and/or gamma agonist refers to (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-(4-methanesulphonyloxyphenyl)ethoxy) phenyl]propanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30 phenyl]propanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a

salt or a prodrug thereof and a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of

- 5 such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

- 20 comprising:

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and

- 25 c) container means for containing said first and second dosage forms.

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

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a

- 30 first unit dosage form;

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

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

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

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a
15 combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of a Apo A-1 Mimetic Peptide.

In another aspect of the invention, there is provided a combination treatment
20 comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an -agonists to the receptor HM74A (nicotinic acid receptor). HM74A agonists may be nicotine acid derivatives. As used herein
25 "nicotinic acid derivative" means a compounds comprising a pyridine-3-carboxylate structure or a pyrazine-2-carboxylate structure. Examples of nicotinic acid derivatives include nicotinic acid, niceritrol, nicofuranose, NIASPAN® and acipimox.

Therefore, in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a
30 salt or a prodrug thereof and a nicotinic acid derivative or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of

such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a nicotinic acid derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of
5 such a salt or a prodrug thereof.

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

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a nicotinic acid derivative, 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
15 production of a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a bile acid sequestrant or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. Suitable bile acid sequestrants include cholestyramine,
20 cholestipol and cosevelam hydrochloride.

Therefore, in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof and a bile acid sequestrant or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable

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

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

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

- 15 > an antihypertensive compound (for example althiazide, benzthiazide, captopril, carvedilol, chlorothiazide sodium, clonidine hydrochloride, cyclothiazide, delapril hydrochloride, dilevalol hydrochloride, doxazosin mesylate, fosinopril sodium, guanfacine hydrochloride, methyldopa, metoprolol succinate, moexipril hydrochloride, monatepil maleate, pelanserlin hydrochloride, phenoxybenzamine
20 hydrochloride, prazosin hydrochloride, primidolol, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, terazosin hydrochloride, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, amlodipine besylate, amlodipine maleate and bevantolol hydrochloride);
- > an angiotensin converting enzyme inhibitor (for example alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat,
25 benzoylecaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprillic acid, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril,
30 lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, 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, temocapril

hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat);

- an angiotensin II receptor antagonist (for example candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan);

- 5 ➤ an adrenergic blocker (for example bretylium tosylate, dihydroergotamine so mesylate, phentolamine mesylate, solypertine tartrate, zolertine hydrochloride, carvedilol or labetalol hydrochloride); an alpha adrenergic blocker (for example fenspiride hydrochloride, labetalol hydrochloride, proroxan and alfuzosin

- 10 hydrochloride); a beta adrenergic blocker (for example acebutolol, acebutolol hydrochloride, alprenolol hydrochloride, atenolol, bumolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, celiprolol hydrochloride, cetamolol hydrochloride, cicloprolol hydrochloride, dexpropranolol hydrochloride, diacetolol hydrochloride, dilevalol hydrochloride, eamolol hydrochloride, exaprolol hydrochloride, fleistolol sulfate, labetalol hydrochloride, levobetaxolol hydrochloride, levobumolol hydrochloride, metalol hydrochloride, metoprolol, metoprolol tartrate, nadolol, pamatolol sulfate, penbutolol sulfate, practolol, propranolol hydrochloride, sotalol hydrochloride, timolol, timolol maleate, tiprenolol hydrochloride, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarate and nebivolol); or a mixed alpha/beta adrenergic blocker;

- 15 ➤ an adrenergic stimulant (for example combination product of chlorothiazide and methyidopa, the combination product of methyidopa hydrochlorothiazide and methyidopa, clonidine hydrochloride, clonidine, the combination product of chlorthalidone and clonidine hydrochloride and guanfacine hydrochloride);

- 20 ➤ channel blocker, for example a calcium channel blocker (for example cletiazem maleate, amlodipine besylate, isradipine, nimodipine, felodipine, nilvadipine, nifedipine, taludipine hydrochloride, diltiazem hydrochloride, belfosdil, verapamil hydrochloride or fostedil);

- 25 ➤ a diuretic (for example the combination product of hydrochlorothiazide and spironolactone and the combination product of hydrochlorothiazide and triamterene);

- 30 ➤ anti-anginal agents (for example amlodipine besylate, amlodipine maleate, betaxolol hydrochloride, bevantolol hydrochloride, butopropine hydrochloride, carvedilol, cinepazet maleate, metoprolol succinate, molsidomine, monatepil maleate, primidolol, ranolazine hydrochloride, tosifen or verapamil hydrochloride);

27
24

- vasodilators for example coronary vasodilators (for example fostedil, azaclozine hydrochloride, chromonar hydrochloride, clonitrate, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, droprenilamine, erythrityl tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, lidoflazine, mioflazine hydrochloride, mixidine, molsidomine, 5 nicorandil, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerine, oxprenolol hydrochloride, pentrinitrol, perhexiline maleate, prenylamine, propatyl nitrate, terodiline hydrochloride, tolamolol and verapamil);
- anti-coagulants (selected from argatroban, bivalirudin, dalteparin sodium, desirudin, dicumarol, lyapolate sodium, nafamostat mesylate, phenprocoumon, tinzaparin 10 sodium and warfarin sodium);
- antithrombotic agents (for example anagrelide hydrochloride, bivalirudin, cilostazol, dalteparin sodium, danaparoid sodium, dazoxiben hydrochloride, efegatran sulfate, enoxaparin sodium, fluretofen, ifetroban, ifetroban sodium, lamifiban, lotrafiban hydrochloride, napsagatran, orbofiban acetate, roxifiban acetate, sibrifiban, tinzaparin 15 sodium, trifenagrel, abciximab and zolimomab aritox);
- fibrinogen receptor antagonists (for example roxifiban acetate, fradafiban, orbofiban, lotrafiban hydrochloride, tirofiban, xemilofiban, monoclonal antibody 7E3 and sibrifiban)
- platelet inhibitors (for example cilostezol, clopidogrel bisulfate, epoprostenol, 20 epoprostenol sodium, ticlopidine hydrochloride, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindae, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone and piroxicam, dipyridamole);
- platelet aggregation inhibitors (for example acadéaine, beraprost, beraprost sodium, ciprostone calcium, itezigrel, lifarizine, lotrafiban hydrochloride, orbofiban acetate, 25 oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban and xemilofiban)
- hemorrheologic agents (for example pentoxifylline);
- lipoprotein associated coagulation inhibitors;
- Factor VIIa inhibitors;
- Factor Xa inhibitors;
- 30 ➤ low molecular weight heparins (for example enoxaparin, nardroparin, dalteparin, certroparin, pamaparin, reviparin and tinzaparin);
- squalene synthase inhibitors;
- squalene epoxidase inhibitors;

- liver X receptor (LXR) agonists for example GW-3965 and those described in WO00224632, WO00103705, WO02090375 and WO00054759 (claim 1 and the named examples of these four application are incorporated herein by reference);
- microsomal triglyceride transfer protein inhibitors for example implitapide and those described in WO03004020, WO03002533, WO02083658 and WO 00242291 (claim 1 and the named examples of these four application are incorporated herein by reference);

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.

Therefore, in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof and a compound from Group X or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a compound from Group X, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man.

In addition to their use in therapeutic medicine, the compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, are also

useful as pharmacological tools in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of cholesterol absorption in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutic agents.

5 Many of the intermediates described herein are novel and are thus provided as a further feature of the invention. For example compounds of formula (VI) show cholesterol absorption inhibitory activity when tested in the above referenced *in vitro* test assay and are thus claimed as a further feature of the invention.

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

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

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

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

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (VI), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a cholesterol
25 absorption inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

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

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

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

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

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

Examples

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

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

34
26

(MS) (loop) were recorded on VG Platform II (Fisons Instruments) with a HP-1100 MS-detector diode array equipped; unless otherwise stated the mass ion quoted is (MH⁺); unless further details are specified in the text, analytical high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C₈, 7 μm,

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

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

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

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

DCM dichloromethane;

TBTU o-Benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium tetrafluoroborate;

EtOAc ethyl acetate; and

MeCN acetonitrile.

15

Example 1

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-{4-[N-(R)-1-{N-[1-(S)-(carboxy)-2-(hydroxy)ethyl]carbamoyl}-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl} azetidin-2-one

20 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-{4-[N-(R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxycarbonyl)-2-(t-butoxy)ethyl]carbamoyl}-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl} azetidin-2-one (Method 2; 25 mg, 0.032 mmol) was dissolved in formic acid (1 ml) and the mixture was stirred over night at 40-45°C. The formic acid was evaporated and the residue was dissolved in methanol (1 ml). NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol) was added and the mixture was

25 stirred for 15 minutes at room temperature. Two drops of triethylamine was added and the mixture was stirred over night at room temperature. Two drops of acetic acid was added and the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using MeCN/ammonium acetate buffer (40:60) as eluent. After freeze-drying 14 mg (66 %) of the title compound was obtained. The product was analyzed by LC-MS technique.

30 M/z: 667.7.

Example 2

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-{4-[N-(R)-1-{N-[1-(S)-(carboxy)-3-(methyl)butyl]carbamoyl}-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl} azetidin-2-one

- 5 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-{4-[N-(R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxycarbonyl)-3-(methyl)butyl]carbamoyl}-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl} azetidin-2-one (Method 3; 30 mg, 0.040 mmol) was dissolved in formic acid (1 ml). The mixture was stirred over night at 40-45°C. Formic acid was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol (1 ml). NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol) was
10 added and the mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. Ammonium acetate (20 mg, 0.25 mmol) was added and the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using MeCN/ammonium acetate buffer (40:60) as eluent. After freeze-drying 11 mg (40%) of the title compound was obtained. The product was analyzed by LC-MS technique. M/z: 693.8.

15

Example 3

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-{4-[N-(R)-1-{N-[1-(R)-(carboxy)-2-(phenyl)ethyl]carbamoyl}-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl} azetidin-2-one

- 20 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-{4-[N-(R)-1-{N-[1-(R)-(t-butoxycarbonyl)-2-(phenyl)ethyl]carbamoyl}-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl} azetidin-2-one (Method 4; 15 mg, 0.019 mmol) was dissolved in formic acid (1 ml) and the mixture was stirred over night at 40-45°C. Formic acid was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in methanol (0.5 ml) and NaBH₄ (3 mg, 0.079 mmol) was
25 added. The mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. Ammonium acetate (20 mg, 0.25 mmol) was added and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using MeCN/ammonium acetate buffer (40:60) as eluent. After freeze-drying 10 mg (72%) of the title compound was obtained. NMR (500 MHz, DMSO): 0.74-0.80 (m, 6H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H),
30 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 4.41-4.58 (m, 3H), 4.87 (d, 1H), 5.30 (bs, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 11H), 7.28-7.35 (m, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.10 (bs, 1H); m/z: 728.3116.

30
27**Example 4**

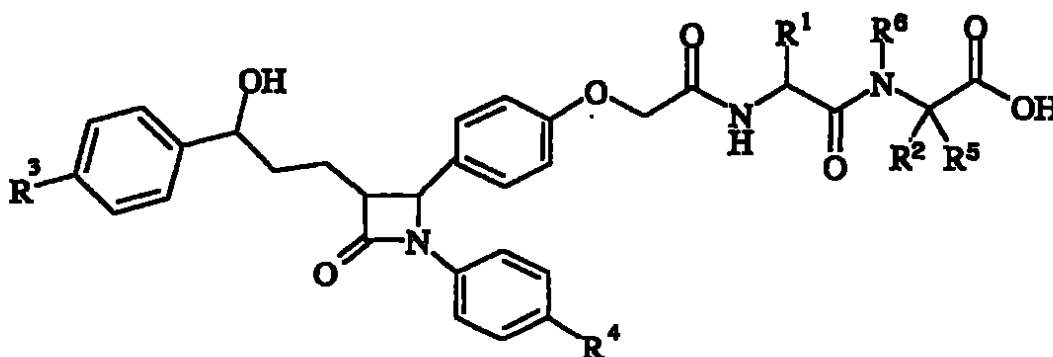
1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-[4-(N-{1-(R)-[N-(1-(S)-carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoyl]-2-phenylethyl}carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one

- 5 To the crude methanol mixture of 1-(4-fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(N-{1-(R)-[N-(1-(S)-carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoyl]-2-phenylethyl}carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one obtained from Method 8, sodium borohydride (10 mg, 0.26 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. Ammonium acetate (5-10 mg) was added and the solvent was removed under
- 10 reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and water. The crude product was purified with preparative HPLC on a C8-column. A gradient from 20 to 50 % MeCN in 0.1M ammonium acetate buffer was used as eluent. MeCN and water were added and the resulting solution was lyophilised to give an off-white solid (16 mg, 46.6 %). NMR (400 MHz, DMSO): 8.23 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.00-7.36 (m, 15H), 6.73-6.80 (m, 2H), 5.28 (bs, 1H),
- 15 4.82-4.87 (m, 1H) 4.62-4.58 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.47-3.54 (dd, 1H), 2.97-3.09 (m, 3H), 2.76-2.84 (dd, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H) 1.66-1.76 (m, 3H); m/z: 700 (M-H).

20

Examples 5-64

- The following compounds could be prepared by the procedure of Example 4, but
- 25 wherein different protecting groups may be used:



Wherein R5 and R6 are hydrogen,

Ex	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	H	Me	F	H
6	Ph	Me	F	H
7	H	Me	F	F
8	Ph	Me	F	F
9	H	Me	H	H
10	Ph	Me	H	H
11	H	-CH(Me) ₂	F	H
12	Ph	-CH(Me) ₂	F	H
13	Ph	-CH(Me) ₂	F	F
14	H	-CH(Me) ₂	H	H
15	Ph	-CH(Me) ₂	H	H
16	H	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	H
17	Ph	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	H
18	H	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	F
19	Ph	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	F
20	H	-CH ₂ CH(Me) ₂	H	H
21	Ph	-CH ₂ CH(Me) ₂	H	H
22	H	Ph	F	H
23	Ph	Ph	F	H
24	H	Ph	F	F
25	Ph	Ph	F	F
26	H	Ph	H	H
27	Ph	Ph	H	H
28	H	-CH ₂ Ph	F	H
29	Ph	-CH ₂ Ph	F	H
30	H	-CH ₂ Ph	F	F
31	Ph	-CH ₂ Ph	F	F
32	H	-CH ₂ Ph	H	H
33	Ph	-CH ₂ Ph	H	H
34	H	-CH ₂ (4-HOPh)	F	H
35	Ph	-CH ₂ (4-HOPh)	F	H

31 28

Ex	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
36	H	-CH ₂ (4-HOPh)	F	F
37	Ph	-CH ₂ (4-HOPh)	F	F
38	H	-CH ₂ (4-HOPh)	H	H
39	Ph	-CH ₂ (4-HOPh)	H	H
40	H	-CH ₂ OH	H	H
41	Ph	-CH ₂ OH	H	H
42	H	-CH ₂ COOH	F	F
43	H	-CH ₂ CH ₂ COOH	F	F
44	H	-CH ₂ CONH ₂	F	F
45	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	F	F
46	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(=NH)NH ₂	F	F
47	H	-CH(OH)Me (R)	F	F
48	H	4-HOPh	F	F
49	H	-CH ₂ indol-3-yl	F	F
50	H	-CH ₂ imidazol-4-yl	F	F
51	H	-CH ₂ CH ₂ SMe	F	F
52	H	cyclohexyl	F	F
53	Ph	-CH ₂ COOH	F	F
54	Ph	-CH ₂ CH ₂ COOH	F	F
55	Ph	-CH ₂ CONH ₂	F	F
56	Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	F	F
57	Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(=NH)NH ₂	F	F
58	Ph	-CH(OH)Me (R)	F	F
59	Ph	4-HOPh	F	F
60	Ph	-CH ₂ indol-3-yl	F	F
61	Ph	-CH ₂ imidazol-4-yl	F	F
62	Ph	-CH ₂ CH ₂ SMe	F	F
63	Ph	cyclohexyl	F	F
64	Ph	-CH ₂ cyclohexyl	F	F

Example 65**N-[4-[(2S,3R)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl]glycyl-3-methyl-D-valine**

5 (4-[(2S,3R)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetic acid (50 mg, 0.107 mmol) was dissolved in 5 ml DMF. *N*-Methylmorpholine (0.040 ml, 0.363 mmol) and TBTU (42 mg, 0.128 mmol) were added and the solution was stirred at 30°C for 30 min. Glycyl-3-methyl-D-valine (neutral form of Method 2; 24mg, 0.128mmol) was added and the mixture was stirred over night. NH₄OAc
10 was added. *p*-Xylene (3 ml) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. Toluene (ca 4 ml) was added and the mixture was concentrated until ca 1 ml remained. The mixture was purified using preparative HPLC on a C8 column (250x25mm) using a gradient from 20% to 50% MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer as eluent. Lyophilisation yielded the title compound in 10 mg (14%). The solid was dried in the vacuum oven at 40°C
15 for 2.5h. M/z: 636 (M-1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.87 (s, 9H), 1.63-1.85 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.42-4.50 (m, 3H), 4.85 (d, 1H), 5.22 (bra, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.01-7.13 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.86 (d, 1H), 8.22 (t, 1H).

20 Example 66**N-[4-[(2S,3R)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl]glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine**

The title compound was prepared from glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine according to the
25 procedure described in example 65 and obtained in 19% yield. M/z: 676.5 (M-1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.68-1.86 (m, 17H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.4-4.50 (m, 3H), 4.85 (d, 1H), 5.25 (bra, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.89-7.98 (m, 1H), 8.20 (t, 1H).

30

Example 67

N-[(4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl}phenoxy)acetyl]glycyl-D-valine

5

(4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxopropyl]-4-oxoazetidin-2-yl}phenoxy)acetic acid (33 mg, 0.071 mmol) was dissolved in 5 ml DCM and *N*-methylmorpholine (0.016 ml, 0.145 mmol) was added. TBTU (25 mg, 0.078 mmol) followed by *tert*-butyl glycyl-D-valinate hydrochloride (20 mg, 0.075 mmol) were added. The mixture
10 was stirred for 1.5 days, extracted between DCM and brine and the organic phase was dried with Na₂SO₄ and concentrated. The intermediate *tert*-butyl ester (*M/z*: 678) was hydrolyzed using TFA (0.6 ml) in 3 ml DCM. The mixture was concentrated and dissolved in 3 ml MeOH. NaBH₄ (ca 20 mg) was added. Ammonium acetate buffer (0.1 M) was added and the mixture was purified using preparative HPLC on a C8 column. A stepwise gradient from 20-
15 60% MeCN in 0.1 M ammonium acetate buffer was used as eluent. Lyophilisation yielded 33 mg (75%) of the title product. *M/z*: 606 (*M*-H₂O)⁺. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 0.75 (dd, 6H), 1.65-1.85 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.88 (dd, 1H), 4.45-4.55 (m, 4H), 4.85 (dd, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.16-7.22 (2H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 8.31 (t, 1H).

20

Example 68

N-[(4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl}phenoxy)acetyl]glycyl-D-valine

25

(4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl}phenoxy)acetic acid (63 mg, 0.135 mmol) was dissolved in 7 ml DCM. *N*-Methylmorpholine (0.045 ml, 0.408 mmol) and TBTU (50 mg, 0.155 mmol) were added and
30 the solution was stirred for 10 min. Methyl glycyl-D-valinate hydrochloride (40 mg, 0.178 mmol) was added. After 30 min the mixture was extracted with brine containing some 0.3 M KHSO₄. The aqueous phase was extracted with 10 ml DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried with Na₂SO₄ and concentrated to yield the intermediate methyl

ester as a white solid. M/z : 636 (M-1). A mixture of 7.8 ml MeOH, 1.3 ml H₂O, 1.1 ml Et₃N and 0.060 ml 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-ene were added and the mixture was stirred for 1.5 h at ambient temperature and 1 h at 30°C. The solvent was partly evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using a C8 column and a
5 gradient from 20-50% MeCN in 0.1 M ammonium acetate buffer as eluent. The title compound was obtained in 45 mg (53%). M/z : 622 (M-1). ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 0.76 (dd, 6H), 1.64-1.85 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 4H), 4.86 (bs, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.03-7.15 (m, 4H), 7.15-7.23 (2H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.51-7.61 (m, 1H), 8.30 (t, 1H).

37
30**Preparation of starting materials.****Method 1****1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxy-3-****5 methylbutyl]carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one**

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(carboxymethoxy)phenyl]azetidin-2-one (Method 6; 100 mg, 0.215 mmol), tert-butyl D-leucinate hydrochloride (53 mg, 0.237 mmol) and N-methylmorpholine (80 mg, 0.791 mmol) were dissolved in DCM (2 ml). TBTU (76 mg, 0.237 mmol) was added and the mixture was stirred for 60 minutes at
10 room temperature. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in formic acid (2 ml). The mixture was heated to 40-45°C and kept over night at this temperature. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using MeCN/ammonium acetate buffer (45:55) as eluent. After freeze-drying 115 mg (92%) of the title compound was obtained. The product was analyzed by LC-
15 MS technique. M/z: 578.5.

Method 2**1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(R)-1-(N-[1-(S)-(t-****butoxycarbonyl)-2-(t-butoxy)ethyl]carbamoyl]-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy}phenyl]****20 azetidin-2-one**

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one (Method 1; 40 mg, 0.069 mmol), tert-butyl O-(tert-butyl)-L-serinate hydrochloride (20 mg, 0.079 mmol) and N-methylmorpholine (25 mg, 0.25 mmol) were dissolved in DCM (1 ml). TBTU (26 mg, 0.081 mmol) was added
25 and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel. The product was eluted with DCM/EtOAc (50:50). 35 mg (65%) of the title compound was obtained. NMR (300 MHz): 0.93 (d, 6H), 1.13 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 4H), 2.2-2.5 (m, 2H), 3.1-3.35 (m, 3H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.49 (s,
30 2H), 4.51-4.70 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.90-7.30 (m, 11H), 7.96-8.01 (m, 2H).

Method 3

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(R)-1-(N-[1-(S)-(t-butoxycarbonyl)-3-(methyl)butyl]carbamoyl)-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one

- 5 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one (Method 1; 25 mg, 0.043 mmol), tert-butyl L-leucinate hydrochloride (11 mg, 0.049 mmol) and N-methylmorpholine (20 mg, 0.20 mmol) were dissolved in DCM (1 ml). TBTU (17 mg, 0.053 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The solvent was evaporated under
- 10 reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel. The product was eluted with DCM/EtOAc (70:30). 30 mg (93%) of the title compound was obtained. The product was analyzed by LC-MS technique. M/z: 747.8.

Method 4

- 15 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(R)-1-(N-[1-(R)-(t-butoxycarbonyl)-2-(phenyl)ethyl]carbamoyl)-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one

- 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one (Method 1; 24 mg, 0.042 mmol), tert-
- 20 butyl D-phenylalaninate hydrochloride (12 mg, 0.047 mmol) and N-methylmorpholine (15 mg, 0.15 mmol) were dissolved in DCM (0.5 ml). TBTU (15 mg, 0.047 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel. The product was eluted with DCM/EtOAc (50:50). 15 mg (46%) of the title compound was
- 25 obtained. The product was analyzed by LC-MS technique. M/z: 781.6.

Method 5

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(t-butoxycarbonylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one

- 30 A solution of 1-(4-fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-4-hydroxyphenyl]azetidin-2-one (Guangzhong Wu, YeeShing Wong, Xing Chen and Zhixian Ding, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3714; 1.00 g, 2.45 mmol), tert butyl bromoacetate (0.44 ml, 2.92 mmol) and Ca_2CO_3 (1.04 g, 3.19 mmol) in MeCN (5 ml) was stirred at RT for 4 hours.

The solvent was removed under reduced pressure and the residue was partitioned between water (10 ml) and DCM (5 ml). The water layer was extracted once more with DCM (5 ml) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel, using

- 5 Hept:EtOAc (3:1) as eluent. This gave the desired product in 0.883 g (69 %). NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz) 1.40 (s, 9H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.00 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.95-8.05 (m, 2H); m/z : 522.2.

Method 6

- 10 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(carboxymethoxy)phenyl]azetidin-2-one

A solution of 1-(4-fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(*t*-butoxycarbonylmethoxy) phenyl]azetidin-2-one (Method 5; 0.880 g, 1.69 mmol) in formic acid (5 ml) was stirred at room temperature for 20 hours. The solvent was removed under
15 reduced pressure and the residue was dissolved in DCM (25 ml). The organic layer was washed twice with water (1x10 ml and 1x5 ml) and once with brine (5 ml), dried over MgSO_4 and concentrated. The desired product was obtained in 0.800 g (~quantitative yield) as a white solid. NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz) 2.10-2.20 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.00 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.95-8.05 (m, 2H), 13.00 (bs, 1H); m/z : 466.2.

20

Method 7

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(1-(R)-carboxy-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one

- 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(carboxymethoxy)
25 phenyl]azetidin-2-one (Method 6; 100 mg, 0.215 mmol) was dissolved in DCM (3 ml) followed by addition of (*R*)-phenylalanine-*tert*-butyl ester hydrochloride (62 mg, 0.258 mmol) and *N*-Methylmorpholine (71 μl , 0.644 mmol). TBTU (83 mg, 0.258 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The product mixture was extracted between DCM (5ml) and water (3ml), acidified to a pH of 2 using 2M KHSO_4 . The
30 organic phase was washed with water (2x 3ml), NaHCO_3 (5%) was added to a pH of 9 and it was washed once more with water (2x 3ml). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give a colourless oil (124 mg). The intermediate *tert*-butyl ester was confirmed. M/z 667 (M-H)⁺. Formic acid (2 ml) was added to the obtained crude oil and

the mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture was heated at 50°C for 2 hours and it was left at ambient temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure. MeCN was added and evaporated. The crude product was purified with preparative HPLC on a C8-column. A gradient from 20 to 50 % MeCN in 0.1M

5 ammonium acetate buffer was used as eluent. The collected fractions were concentrated under reduced pressure to remove the MeCN and lyophilised to give a white solid (80.3 mg, 61 %). *M/z*: 613.

Method 8

10 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(1-(R)-1*N*-(1-(S)-carboxy-2-hydroxyethyl)carbamoyl]-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one
1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-{4-[N-(1-(R)-carboxy-2-phenylethyl)carbamoylmethoxy]phenyl}azetidin-2-one (Method 7; 30 mg, 0.049 mmol) and *tert*-butyl *O*-(*tert*-butyl)-L-serinate hydrochloride (14.9 mg, 0.059 mmol) was added to DCM
15 (1.5 ml). To this white suspension was added *N*-methylmorpholine (0.020 ml, 0.15 mmol) followed by TBTU (18.8 mg, 0.059 mmol). Additional TBTU (4 mg, 0.012 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 6 hours at ambient temperature. DCM (3 ml) and water (2 ml) were added and the mixture was acidified with 2M KHSO₄ to a pH of 2. The organic phase was washed with water (2 x 3ml). NaHCO₃ (5%) was added to a pH of 9. The
20 organic phase was washed with water (2 x 3ml) and dried over Na₂SO₄. Filtration and removal of the solvent under reduced pressure afforded the crude ester. *M/z*: 812. Formic acid (1 ml) was added to the ester and the reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight. The reaction was stirred for 7 hours at 40°C and was then left to stand at ambient temperature for 48 hours. Analysis showed that the obtained product at this stage was the
25 formate of the title compound, *m/z*: 728. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in toluene. The toluene was evaporated and the residue was dissolved in methanol (2 ml) and 6 drops of triethylamine was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature overnight yielding the title compound which was used without further purification. *M/z*: 700.

30

Method 9

(4-((2S,3R)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-2-yl)phenoxy)acetic acid

(3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one (Guangzhong Wu, YeeShing Wong, Xing Chen and Zhixian Ding, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3714; 456 mg, 1.114 mmol) was dissolved in 10 ml MeCN. Cs₂CO₃ (400 mg, 1.228 mmol) was added followed by benzyl bromoacetate (0.21 ml, 1.283 mmol) at 0°C. The temperature was slowly raised to room temperature and the mixture was stirred over night, filtered and concentrated. The residue was extracted between EtOAc/diethyl ether and water. The organic phase was dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. The intermediate benzyl ester was obtained as an oil in 619 mg. THF, 30 ml, and ca 10 wt% Pd/C were added. The mixture was stirred under H₂(g) at 1 atm pressure for 1.5 h. An additional spatula Pd/C was added and the mixture was hydrogenated for another 45 min. The mixture was filtered over celite. The filtrate was concentrated and the residue was purified using preparative HPLC on a C8 column (50x300mm). A gradient from 20% to 40% MeCN in 0.1M ammonium acetate buffer was used as mobile phase. Lyophilization yielded 460 mg of a white solid (88% yield). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.66-1.86 (m, 4H), 3.05-3.12 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.28 (brs, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.18-7.33 (m, 6H).

20 Method 10

Glycyl-3-methyl-D-valine trifluoroacetate

To a 30 °C solution of *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycine (0.450 g, 2.569 mmol) and *N*-methylmorpholine (1.30 g, 12.84 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) was added TBTU (0.99 g, 3.08 mmol). After 1.5 h, D-*tert*-leucine (0.303 g, 2.31 mmol) was added. After 30 minutes, the reaction was quenched by the addition of water (1 ml). The mixture was concentrated and the residue was purified through preparative HPLC using an eluent of 0-40% CH₃CN in 0.1M NH₄OAc buffer. Pure fractions were collected and concentrated. To the residue were added CH₂Cl₂ (10 ml) and TFA (3 ml). Full conversion to the corresponding aminoacid was obtained after 30 minutes. The reaction mixture was concentrated to give the desired compound (0.359 g, 46%) as a colourless solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.94 (s, 9H), 3.60-3.67 (m, 2H), 4.16 (d, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H), 8.47 (d, 1H).

Method 11**Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine**

N-(*tert*-butoxycarbonyl)glycine (2.0 g, 11.4 mmol) and DIPEA (4.0 g, 31 mmol) were dissolved in methylene chloride (25 ml). TBTU (4.1 g, 12.8 mmol) was added and the mixture was stirred for 15 min at room temperature. 3-cyclohexyl-D-alanine (2.1 g, 12.2 mmol) was added and the reaction mixture was stirred over night at room temperature. The reaction mixture was transferred to a separation funnel and was then extracted with a water/acetic acid solution (100 ml 5% acetic acid). The organic layer was separated and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in formic acid (20 ml) and the mixture was stirred over night at 40 °C. The formic acid was removed under reduced pressure. The residue was washed with water (50 ml) and then stirred in acetone (25 ml) for 1 h at room temperature. The solid material was filtered off and washed with acetone (20 ml). 530 mg (20%) of the title compound was obtained.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COOD): 0.8-1.9 (m, 13H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.55-4.65 (m, 1H).

Method 12***tert*-butyl *N*-[(benzyloxy)carbonyl]glycyl-D-valinate**

A mixture of *N*-[(benzyloxy)carbonyl]glycine (2.4 g, 11.5 mmol), *tert*-butyl D-valinate hydrochloride (2.4 g, 11.4 mmol) and *N*-methylmorpholine (2.53 ml, 22.9 mmol) in DCM (20 ml) was stirred at room temperature. TBTU (4.79 g, 14.9 mmol) was added and the mixture was stirred for three days. The solvent was removed under reduced pressure. Water was added and the mixture was extracted two times with toluene. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography using DCM:EtOAc:acetone 4:1:1 as eluent to give 3.92 g (94%) of the title compound. NMR (500 MHz, CD₃COOD) 0.88-0.99 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.08-2.19 (m 1H), 3.85 (ABq, 2H), 4.24 (d, 1H), 5.12 (ABq, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H).

Method 13***tert*-butyl glycyl-D-valinate hydrochloride**

36
33

tert-Butyl *N*-[(benzyloxy)carbonyl]glycyl-D-valinate (3.89 g, 10.7 mmol) and Pd on charcoal (5%, 0.3 g) were mixed in EtOH (95%, 80 ml) and stirred under H₂-atmosphere for 2 h. The mixture was filtered through Celite 521 and the solvent was evaporated under reduced pressure. MeCN (25 ml) and pyridine hydrochloride (1.25 g, 10.8 mmol) were added. The solvent was evaporated under reduced pressure to give 2.3g (81%) of the title product. NMR (500 MHz, CD₃COOD) 0.96-1.01 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.13-2.23 (m 1H), 3.76 (AB, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H).

10 Method 14

Methyl glycyl-D-valinate hydrochloride

N-Benzylglycin (500 mg, 3.03 mmol) was dissolved in 20 ml DCM. DIPEA (1.55 ml, 9.08 mmol) and TBTU (1.17 g, 3.63 mmol) were added and the suspension was stirred for 10 min. D-Valine methyl ester hydrochloride (510 mg, 3.03 mmol) was added during 5 min and the mixture was stirred over night. Water (ca 10 ml) was added and the aqueous phase was acidified to pH 4 using 0.3 M KHSO₄. The yellow organic phase was washed with 10 ml acidified water (KHSO₄) followed by water, dried and concentrated. The crude mixture was purified by chromatography on 50 g SiO₂ using a gradient from 20-80% EtOAc in hexane as eluent. The intermediate (650 mg, 77%), was dissolved in MeOH and 25 mg Pd/C (10 mol%) was added. The solution was hydrogenated at 1 atm over night. The solution was filtered over celite and concentrated. MeCN, 10 ml, was added and the mixture was heated to ca 60°C. Pyridine hydrochloride (220 mg, 1.86 mmol) was added and the solution was slowly allowed to cool down. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was recrystallized from 5 ml MeCN. The white solid was filtered off to yield the title compound in 360 mg (69%). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.92 (dd, 6H), 2.07-2.19 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.37 (d, 1H).

Examples of Intermediates of Formula (VI)**Method 15****1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one**

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxy-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy)phenyl]azetidin-2-one (Method 1; 25 mg, 0.043 mmol) was dissolved in methanol (0.5 ml). NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol) was added and the mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. Two drops of acetic acid were added and the reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using MeCN/ammonium acetate buffer (40:60) as eluent. After freeze-drying 16 mg (64%) of the title compound was obtained. The product was analyzed by LC-MS technique. M/z: 580.7.

15 Method 16**1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-[4-[N-(R)-1-(N-[1-(S)-(t-butoxycarbonyl)-2-(t-butoxy)ethyl]carbamoyl]-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one**

1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(R)-1-(N-[1-(S)-(t-butoxycarbonyl)-2-(t-butoxy)ethyl]carbamoyl]-3-methylbutyl]carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one (Method 2; 10 mg, 0.0129 mmol) was dissolved in methanol (0.5 ml). NaBH₄ (3 mg, 0.079 mmol) was added and the mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. The mixture was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel. The product was eluted with DCM/EtOAc (50:50). 8 mg (80%) of the title compound was obtained. NMR (300 MHz): 0.93 (d, 6H), 1.13 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.2-2.35 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.49-4.75 (m, 6H), 6.67 (d, 1H), 6.90-7.32 (m, 13H).

Method 17**30 1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(S)-[4-[N-(1-(R)-carboxy-2-phenylethyl]carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one**

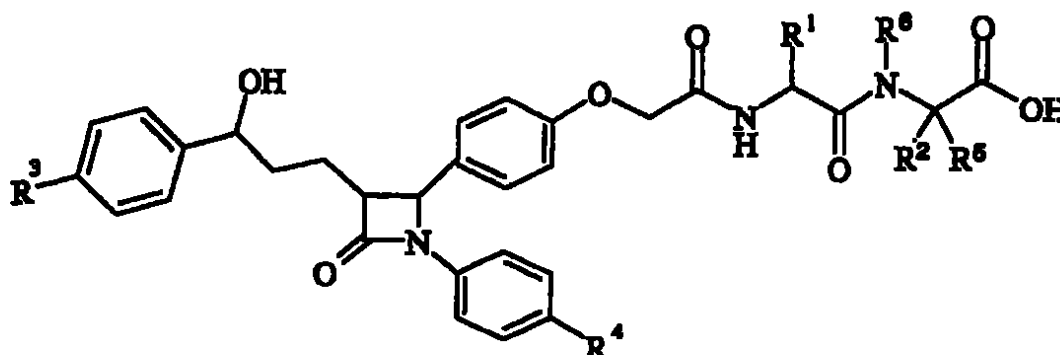
1-(4-Fluorophenyl)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoyl)ethyl]-4-(S)-[4-[N-(1-(R)-carboxy-2-phenylethyl]carbamoylmethoxy]phenyl]azetidin-2-one (Method 7; 19.8 mg, 0.032 mmol)

37
34

was dissolved in methanol (1 ml) followed by addition of sodium borohydride (2.6 mg, 0.069 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 hours. Additional NaBH_4 (1 mg, 0.026 mmol) was added. Ammonium acetate (3 mg) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (0.5 g) using 15 % MeOH in DCM as eluent. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in MeCN:water 1:1. The MeCN was removed under reduced pressure and the remaining solution was lyophilised to give a white solid (10 mg, 50 %). M/z : 613 ($M-H$)⁻.

Claim

1. A compound of formula (XV):



(XV)

wherein:

R^1 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino,

- 10 C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

R^2 and R^5 are independently hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino,

- 15 guanidino, cyano, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkoxy, $(C_1-C_4)_3Si$, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$, C_{3-6} cycloalkyl, aryl or aryl C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

R^3 is hydrogen, alkyl, halo, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkylS-;

- 20 R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo or C_{1-6} alkoxy;

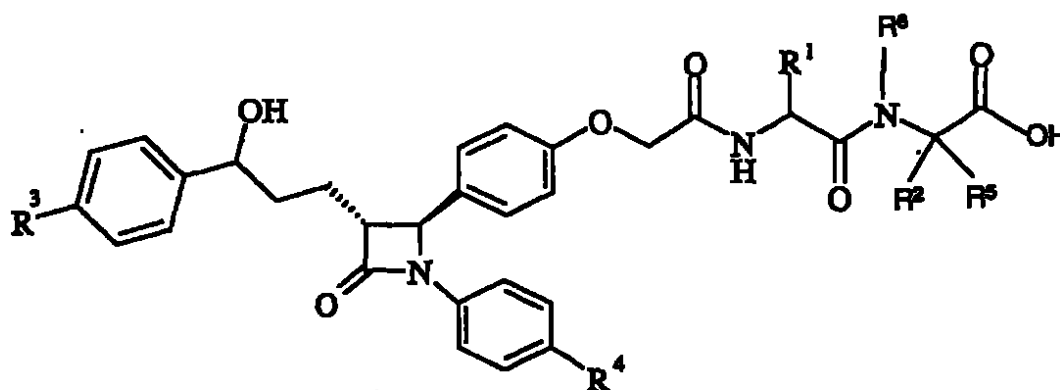
R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;

wherein R^5 and R^2 may form a ring with 2-7 carbon atoms and wherein R^6 and R^2 may form a ring with 3-6 carbon atoms;

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

25

2. A compound of formula (I):



(I)

wherein:

- R^1 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
- R^2 and R^3 are independently hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, cyano, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkoxy, $(C_1-C_4)_3Si$, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$, C_{3-6} cycloalkyl, aryl or aryl C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
- R^3 is hydrogen, alkyl, halo, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkylS-;
- R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo or C_{1-6} alkoxy;
- R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;
- wherein R^5 and R^2 may form a ring with 2-7 carbon atoms and wherein R^6 and R^2 may form a ring with 3-6 carbon atoms;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

3. A compound according to claim 1, wherein:

R^1 is hydrogen, phenyl or a branched or unbranched C_{1-6} alkyl.

4. A compound according to any of the preceding claims, wherein:

R^2 is hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, acylamino, C_{1-6} alkoxy, halo or methoxy C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by hydroxy, alkyl, alkoxy or cyano.

5

5. A compound according to any of the preceding claims, wherein:

R^3 is hydrogen, halo, methyl or ethyl; wherein said methyl or ethyl may be optionally substituted by one or more C_{1-6} alkoxy, halo or methoxy.

10 6. A compound according to any of the preceding claims, wherein:

R^3 is hydrogen, methyl, chlorine, fluorine, C_{1-6} alkylS-, or methoxy.

7. A compound according to any of the preceding claims, wherein:

R^4 is hydrogen or halo.

15

8. A compound according to any of the preceding claims, wherein:

R^4 is chlorine or fluorine.

9. A compound according to any of the preceding claims, wherein:

20 R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl or R^6 and R^2 form a ring with 3-6 carbon atoms.

10. A compound according to claim 1, wherein:

R^1 is hydrogen;

R^2 is a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, optionally substituted by a C_{3-6} cycloalkyl, alkylS-,

25 aryl optionally substituted by hydroxy or cyano, amino, N-(C_{1-6} alkyl)amino,

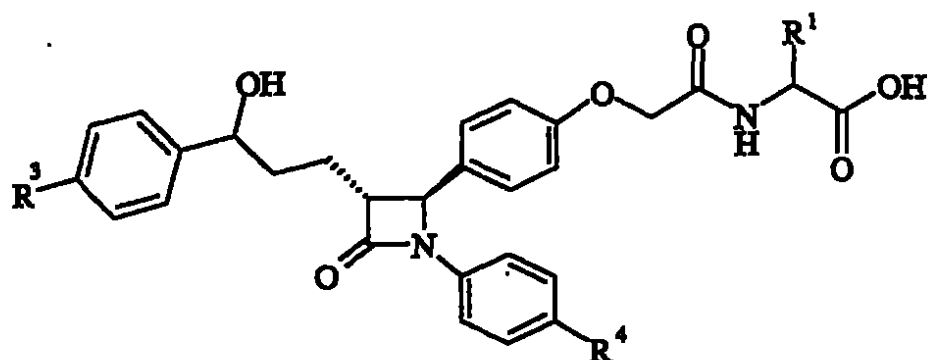
N,N-(C_{1-6} alkyl)₂amino or aryl C_{1-6} alkylS(O)_a, wherein a is 0-2

R^3 and R^4 are halo;

R^5 and R^6 are hydrogen.

30

11. A compound of the formula (VI):



39
36

R^1 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylcarbonylamino C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

R^2 and R^5 are independently hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkoxy, $(C_{1-4})_3Si$, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$, aryl C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

R^3 is hydrogen, alkyl, halo, C_{1-6} alkoxy or C_{1-6} alkylS-;

R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo or C_{1-6} alkoxy;

R^6 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;

R^7 is an hydroxy group or a C_{1-3} alkoxy group;

wherein R^5 and R^2 may form a ring with 2-7 carbon atoms and wherein R^6 and R^2 may form a ring with 3-6 carbon atoms;

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

12. A method of treating or preventing hyperlipidemic conditions comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 11 to a mammal in need thereof.

13. A method of treating or preventing atherosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 11 to a mammal in need thereof.

14. A method for treating or preventing Alzheimers' disease comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 11 to a mammal in need thereof.

5

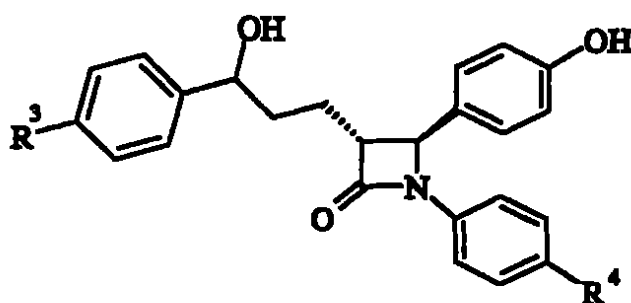
15. A method for treating or preventing cholesterol associated tumors comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 11 to a mammal in need thereof.

10 16. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 11 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

17. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups

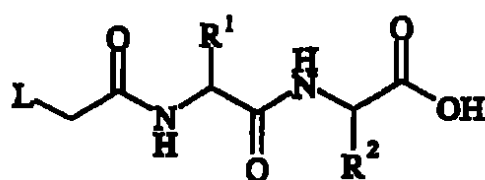
15 are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

Process 1) reacting a compound of formula (II):



(II)

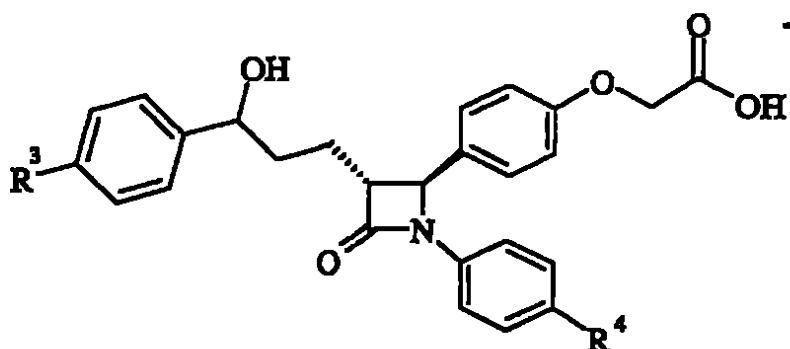
20 with a compound of formula (III):



(III)

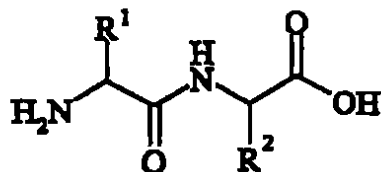
wherein L is a displaceable group;

Process 2) reacting an acid of formula (IV):



(IV)

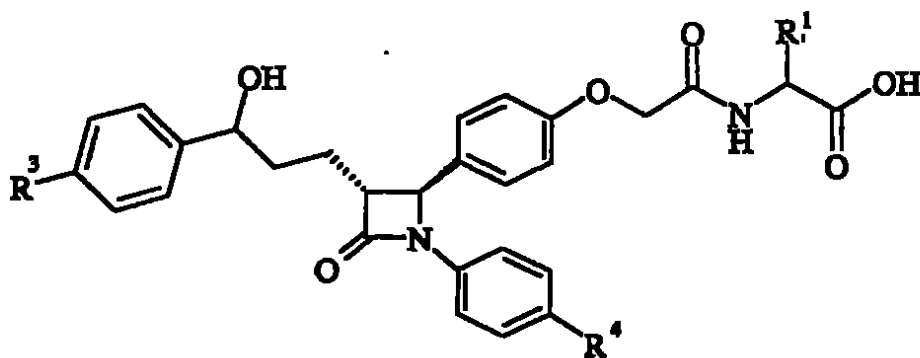
or an activated derivative thereof; with an amine of formula (V):



(V)

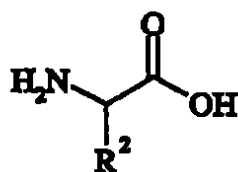
5

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



(VI)

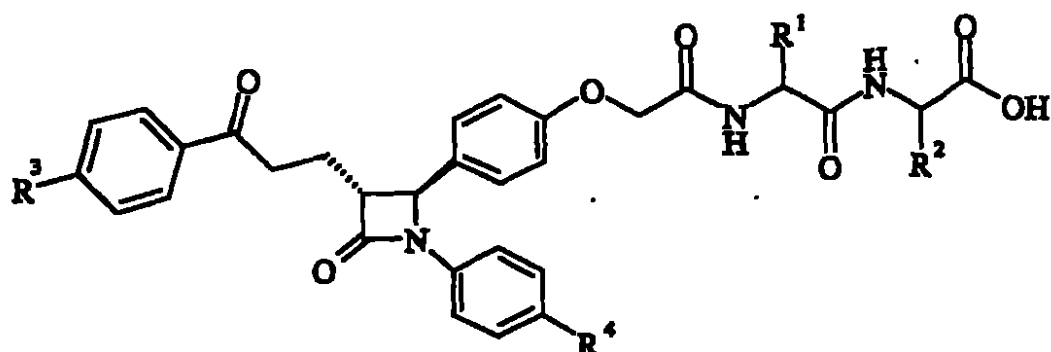
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

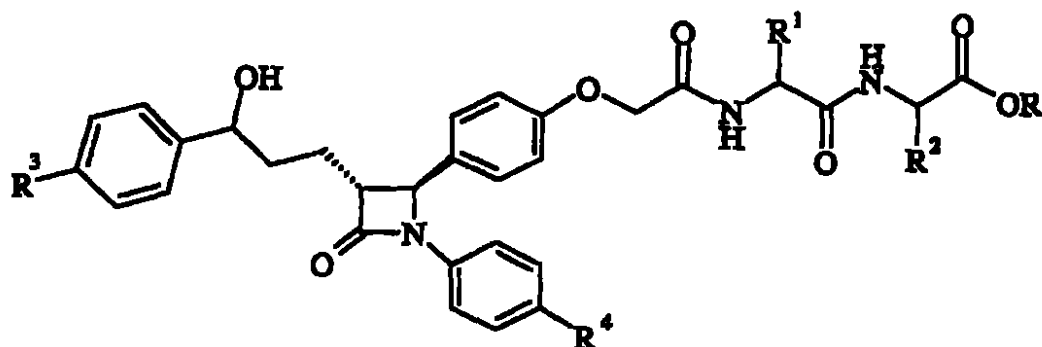
10

Process 4): reducing a compound of formula (VIII):



(VIII)

Process 5): De-esterifying a compound of formula (IX)



(IX)

5

wherein the group C(O)OR is an ester group;

and thereafter if necessary or desirable:

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

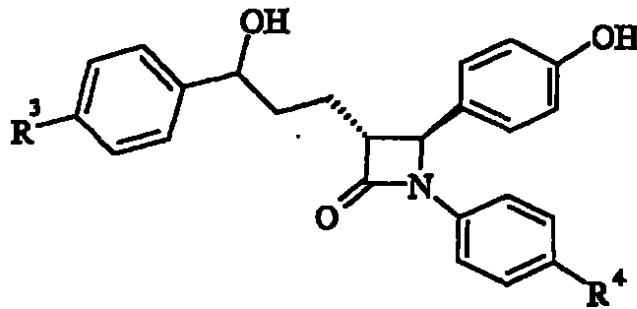
L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halogeno or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

15

C(O)OR is an ester group, suitable values for C(O)OR are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

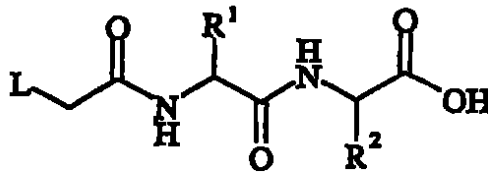
18. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:
- 20

Process 1) reacting a compound of formula (II):



(II)

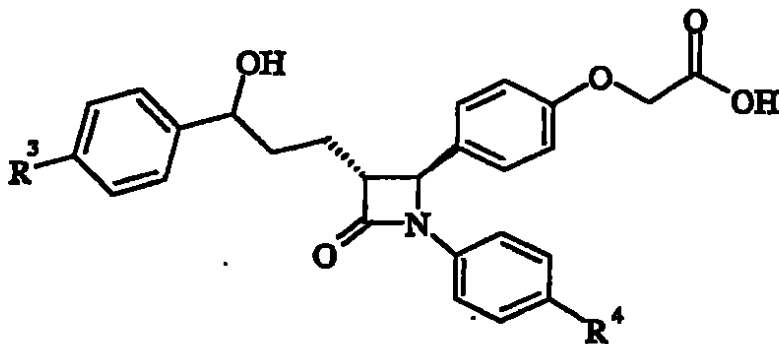
with a compound of formula (III):



(III)

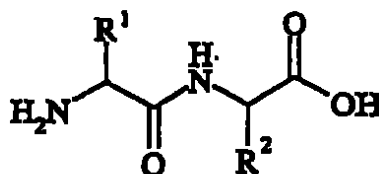
wherein L is a displaceable group;

Process 2) reacting an acid of formula (IV):



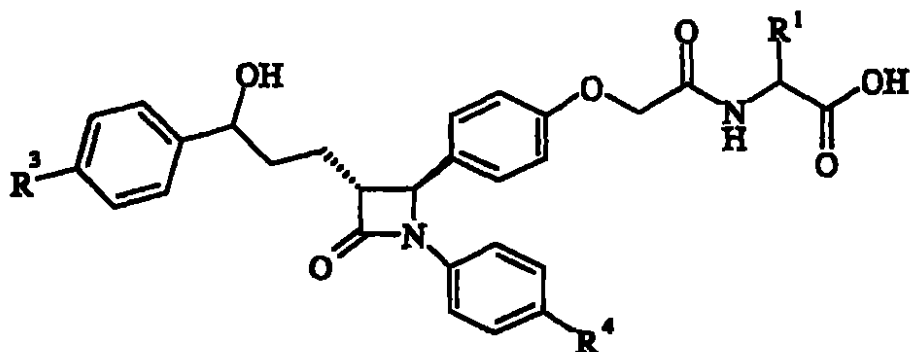
(IV)

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



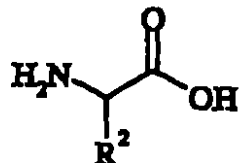
(V)

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



(VI)

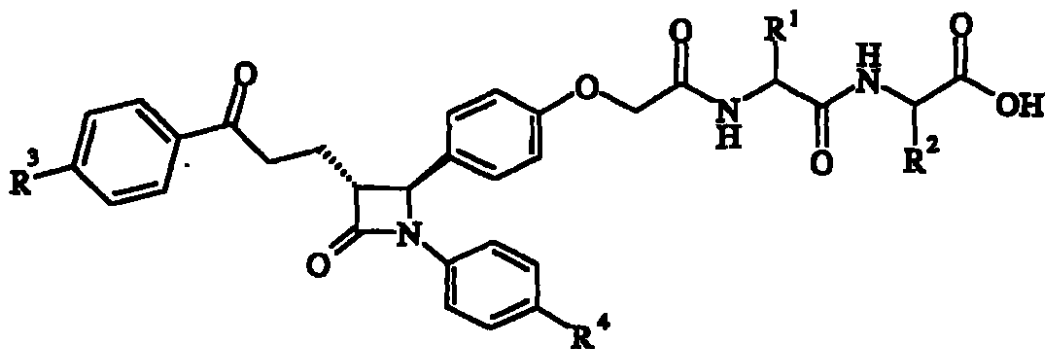
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

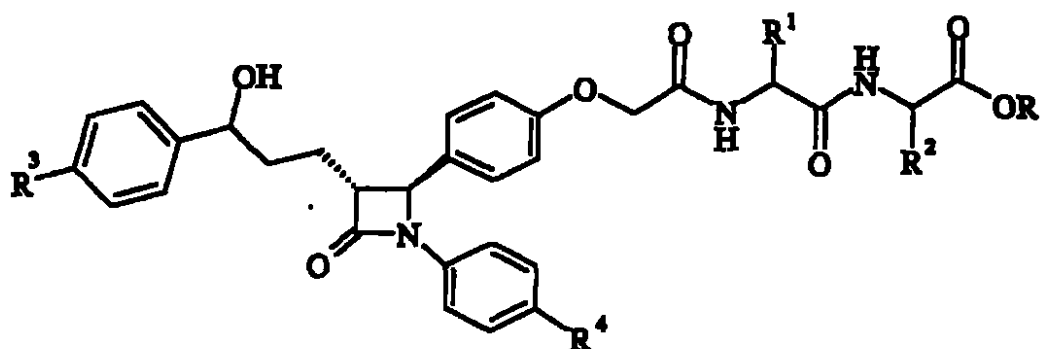
5

Process 4): reducing a compound of formula (VIID):



(VIII)

Process 5): De-esterifying a compound of formula (IX)



(IX)

wherein the group C(O)OR is an ester group;

and thereafter if necessary or desirable:

10

- i) converting a compound of the formula (I) into another compound of the formula (I); 39
ii) removing any protecting groups;
iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug; or
iv) separating two or more enantiomers.

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

C(O)OR is an ester group, suitable values for C(O)OR are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

10

19. A combination of a compound according to formula (I) or (XV) with a PPAR alpha and/or gamma agonist.

20. A combination of a compound according to formula (I) or (XV) with an HMG Co-A

15 reductase inhibitor.

20

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
7 de Julio de 2005 (07.07.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2005/061451 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 205/08, A61K 31/397, A61P 3/06, 9/10, 25/28

& D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). STARKE, Ingemar [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2004/001959

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

(22) Fecha de Presentación Internacional:
21 de diciembre de 2004 (21.12.2004)

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): 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.

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0329778.5 23 de diciembre de 2003 (23.12.2003) GB

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

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): 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, IS, IT, LT, 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).

(72) Inventores, e

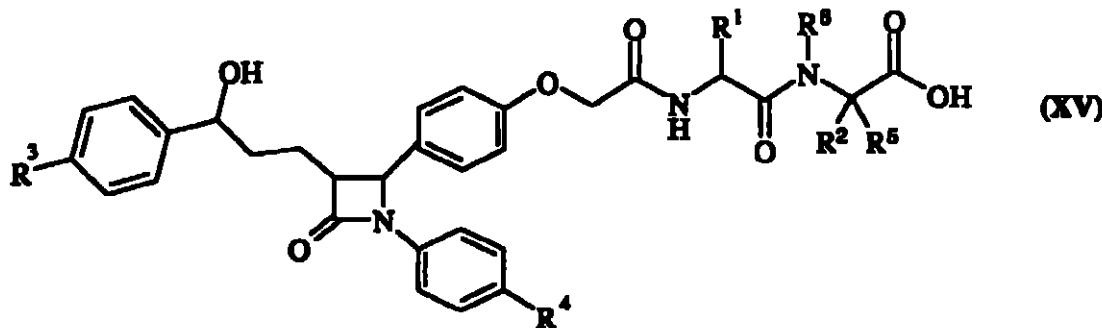
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): ALENFALK, Susanne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). DAHLSTRÖM, Mikael [F/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). HUNEGNAW, Fara [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). KARLSSON, Staffan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LEMURELL, Mallin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LINDQVIST, Ann-Margret [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SKJÄRET, Tore [NO/SE]; AstraZeneca R

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

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

(84) Título: DERIVADOS DE DIFENILAZETIDINONA QUE POSEEN ACTIVIDAD INHIBIDORA DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL



(57) Extracto: Se describen compuestos de fórmula (XV): [Aquí debe insertarse la fórmula química. Sírvase ver copia en papel] (XV) (en donde grupos variables son como se definen en ella), sales, solvatos, solvatos de tales sales y sus profármacos farmacéuticamente aceptables, y su uso como inhibidores de la absorción de colesterol para el tratamiento de hiperlipidemia. Se describen asimismo procesos para su manufactura y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Derivados de Difenilazetidinona que Poseen Actividad Inhibidora de la
Absorción de Colesterol

Esta invención se refiere a derivados de 2-azetidinona, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos. Estas 2-azetidinonas poseen actividad inhibidora de absorción de colesterol y, en consecuencia, son útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas. Por lo tanto, son de utilidad en métodos de tratamiento de un animal de sangre caliente, tal como el hombre. La invención se refiere igualmente a procesos para la manufactura de dichos derivados de 2-azetidinona, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la manufactura de medicamentos para inhibir la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. Un aspecto adicional de esta invención se relaciona con el uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de afecciones dislipidémicas.

La arteriopatía coronaria aterosclerótica es una causa importante de muerte y morbilidad en el mundo occidental, así como de un significativo drenaje de recursos para asistencia médica. Es bien conocido que las afecciones hiperlipidémicas, asociadas con concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), son los principales riesgos de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular (por ejemplo, "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. *et al*, Circulation 1999, 100, 1930-1938 y "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association" Grundy S., Benjamin I., Burke G., *et al*; Circulation, 1999, 100, 1134-46).

La concentración de colesterol en el plasma depende del balance integrado de rutas endógenas y exógenas del metabolismo del colesterol. En la ruta endógena, el colesterol es sintetizado por el hígado y tejidos extrahepáticos y entra en la circulación en forma de lipoproteínas o es secretado en la bilis. En la ruta exógena el colesterol de fuentes dietéticas y

42

biliares es absorbido en el intestino y entra en la circulación como un componente de quilomicrones. La alteración de una cualquiera de las rutas afectará la concentración del colesterol en el plasma.

Sin embargo, no es claro el mecanismo preciso por el cual el colesterol es absorbido del intestino. La hipótesis original ha sido que el colesterol atraviesa el intestino mediante difusión no específica. Pero estudios más recientes sugieren que hay transportadores específicos involucrados en la absorción intestinal del colesterol. (Véase, por ejemplo, New molecular targets for cholesterol-lowering therapy Izzat, N.N., Deshazer, M.E. and Loose-Mitchell D.S. JPET 293:315-320, 2000.)

Se ha establecido una clara asociación entre la reducción del colesterol total y el colesterol (LDL) y la disminución en los casos de arteriopatía coronaria, y se emplean varias clases de agentes farmacéuticos para controlar el colesterol sérico. Las principales opciones para regular el colesterol en el plasma incluyen (i) bloquear la síntesis del colesterol por agentes tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa, por ejemplo estatinas tales como simvastatina y fluvastatina, las cuales, mediante la regulación por incremento de receptores de LDL, promoverán la eliminación del colesterol del plasma; (ii) bloquear la reabsorción de ácido biliar por agentes específicos, lo que resulta en una excreción mayor de ácido biliar y síntesis de ácidos biliares del colesterol con agentes tales como captadores de ácidos biliares ("*bile acid binders*"), tales como resinas, por ejemplo colestiramina y colestipol; y (iii) bloquear la absorción intestinal de colesterol mediante inhibidores selectivos de la absorción del colesterol. Asimismo se han empleado agentes que elevan la lipoproteína de alta densidad (HDL) tales como fibratos y análogos del ácido nicotínico.

Incluso con la diversa gama actual de agentes terapéuticos, una significativa proporción de la población hipercolesterolémica es incapaz de alcanzar niveles diana de colesterol, o las interacciones de los medicamentos o la seguridad de los mismos impiden el uso a largo plazo, necesario para alcanzar los niveles diana. Por lo tanto, subsiste una

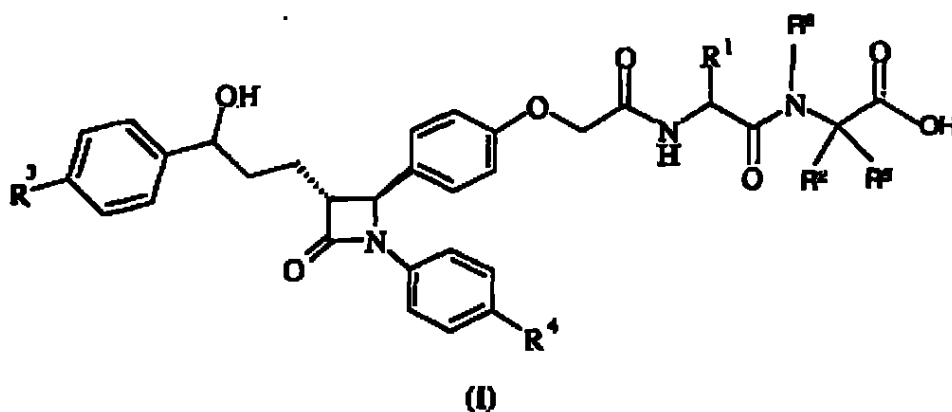
43

necesidad de desarrollar agentes adicionales que sean más eficaces y mejor tolerados.

Se han descrito compuestos que poseen tal actividad inhibidora de la absorción de colesterol; véase, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 93/02048, WO 94/17038, WO 95/08532, WO 95/26334, WO 95/35277, WO 96/16037, WO 96/19450, WO 97/16455, WO 02/50027, WO 02/50060, WO 02/50068, WO 02/50090, WO 02/66464, US 5756470, US 5767115 y US RE37721.

La presente invención se basa en el descubrimiento de que ciertos derivados de 2-azetidinona inhiben sorpresivamente la absorción del colesterol. Se espera que tales propiedades sean útiles en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas. Los compuestos de la presente invención no se divulgan en ninguna de las solicitudes mencionadas, y nosotros hemos descubierto sorpresivamente que los compuestos de la presente invención poseen perfiles metabólicos y toxicológicos benéficos, eficaces, que los hacen particularmente apropiados para administración *in vivo* a un animal de sangre caliente, tal como el hombre. En particular, ciertos compuestos de la presente invención tienen un bajo grado de absorción comparados con los compuestos del arte previo, conservando al mismo tiempo su capacidad de inhibir la absorción del colesterol.

Por consiguiente se provee un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o arilo; en donde dicho C₁₋₆alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo,

amino, guanidino, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_1-C_6 alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi ;

R^2 y R^5 son independientemente hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxí, amino, guanidino, ciano, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, aril C_{1-6} alcoxi, $(C_1-C_4)_3Si$, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil)₂amino, C_{1-6} alquilS(O)_a, C_{3-6} cicloalquilo, arilo o aril C_{1-6} alquilS(O)_a, en donde a es 0-2; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo, halo, C_{1-6} alcoxi o C_{1-6} alquilS-;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halo o C_{1-6} alcoxi;

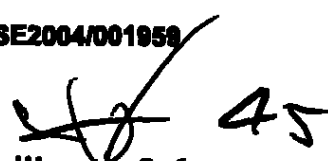
R^6 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o aril C_{1-6} alquilo;

en donde R^5 y R^6 pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en

donde R^6 y R^2 pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono;

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

De acuerdo con un aspecto de la invención R^1 puede ser hidrógeno, fenilo o un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado. De acuerdo con un aspecto de la invención R^2 puede ser hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, C_{3-6} cicloalquil o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxí, amino, acilamino, C_{1-6} alcoxi 1, halo, metoxi o C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse de manera opcional por hidroxí, alquilo, alcoxi o ciano. De acuerdo con un aspecto de la invención R^3 es hidrógeno, metilo, cloro, flúor, C_{1-6} alquilS-, o metoxi. De acuerdo con un aspecto de la invención, R^4 es hidrógeno o halo, por ejemplo cloro o flúor. De acuerdo con un aspecto de la invención R^6 es



hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, arilC₁₋₆alquilo, o R⁶ y R² forman un anillo con 3-6 átomos de carbono.

De acuerdo con un aspecto más de la invención:

R¹ es hidrógeno;

R² es un C₁₋₄alquilo ramificado o no ramificado, sustituido de manera opcional por un C₃₋₆cicloalquilo, alquilS-, arilo sustituido de manera opcional por hidroxilo o ciano, amino, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino o arilC₁₋₆ alquilS(O)_a, en donde a es 0-2

R³ y R⁴ son halo;

R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En esta especificación el término "alquilo" incluye los dos grupos alquilo de cadena recta y ramificada, pero referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos de la versión de cadena recta únicamente. Por ejemplo, "C₁₋₆alquilo" y "C₁₋₄alquilo" incluyen propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, referencias a grupos alquilo individuales tales como 'propilo' son específicos de la versión de cadena recta únicamente y referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como 'isopropilo' son específicos de la versión de cadena ramificada únicamente. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenilC₁₋₆alquilo" incluiría bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Donde sustituyentes opcionales se escogen de "uno o más" grupos hay que entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se escogen de dos o más de los grupos especificados.

El término "arilo" se refiere a un anillo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término "arilo" incluye anillos aromáticos sustituidos y no sustituidos. Ejemplos de arilos incluyen fenilo, pirrolilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo,

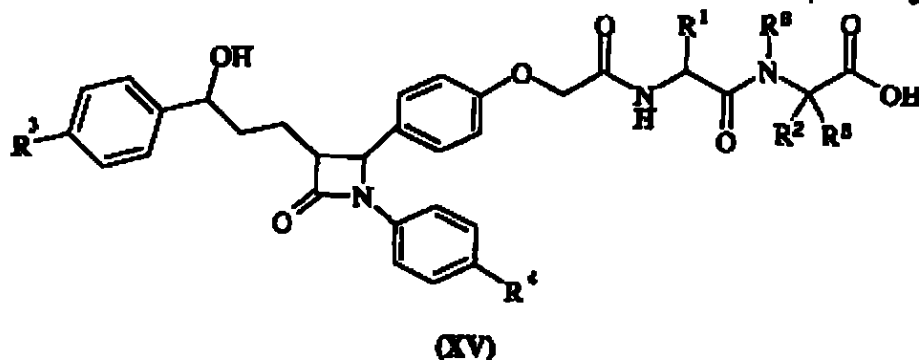
SL 46

pirimidinilo, piridazinilo, piridilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tienilo, naftilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benztienilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinnolinilo y naftiridinilo. Particularmente, "arilo" se refiere a fenilo, tienilo, piridilo, imidazolilo o indolilo.

Ejemplos de " C_{1-6} alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de " C_{1-6} alquilS(O)_a" en donde a es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. Ejemplos de " N -(C_{1-6} alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de " N,N -(C_{1-6} alquil)₂amino" incluyen di- N -metilamino, di-(N -etil)amino y N -etil- N -metilamino. " C_{3-6} cicloalquilo" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

La invención provee asimismo un compuesto de fórmula (XV):

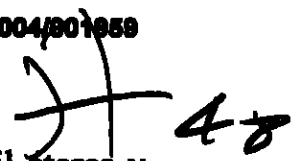


Los mismos sustituyentes se aplican para el compuesto de fórmula (XV) así como para los descritos en conexión con el compuesto de fórmula (I). Las mismas definiciones y demás descripción de fórmula (I) se aplicarán igualmente a fórmula (XV). Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (XV) será obvio para los expertos en el arte, a partir de la descripción del proceso para preparar un compuesto de fórmula (I).

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

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I), u otros compuestos divulgados aquí, que contienen un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original o alcohol. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen C₁₋₆alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetil ésteres por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, C₃₋₆cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquil ésteres por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y C₁₋₆alcoxycarboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I), u otros compuestos divulgados aquí, que contienen un grupo hidroxilo incluye



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

Un valor apropiado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I), u otros compuestos divulgados aquí, que contienen un grupo carboxi es, por ejemplo, una *N*-C₁₋₆alquil o *N,N*-di-C₁₋₆alquil amida tales como *N*-metil, *N*-etil, *N*-propil, *N,N*-dimetil, *N*-etil-*N*-metil o *N,N*-dietil amida.

Algunos compuestos de la fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (*E*- y *Z*-isómeros), y hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales, diastereoisómeros e isómeros geométricos, ópticos que poseen actividad inhibidora de absorción de colesterol.

La invención se refiere a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de absorción de colesterol.

Hay que entender igualmente que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Hay que entender que la invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas que poseen actividad inhibidora de absorción de colesterol.

Valores particulares son los siguientes. Tales valores pueden usarse, donde se considere apropiado, con cualquiera de las definiciones,

2/49

reivindicaciones o incorporaciones definidas anteriormente o a partir de ahora.

R^1 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo o arilo en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por arilo.

R^1 se selecciona de C_{1-6} alquilo en donde dicho C_{1-6} alquil puede sustituirse de manera opcional por arilo.

R^1 se selecciona de hidrógeno, isobutilo, fenilo o bencilo.

R^1 se selecciona de isobutilo o bencilo.

R^1 es hidrógeno.

R^1 es isobutilo.

R^1 es fenilo.

R^1 es bencilo.

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carboxi, carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse de manera opcional por un sustituyente seleccionado de hidroxilo.

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse de manera opcional por un hidroxilo.

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo o arilo.

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o fenilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carboxi, carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0, C_{3-6} cicloalquilo, fenilo, imidazolilo o indolilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse de manera opcional por un sustituyente seleccionado de hidroxilo.

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo o fenilo.

77 50

R^2 se selecciona de metilo, isopropilo, isobutilo, hidroximetilo, carboximetilo, carbamoilmetilo, 2-carboxietilo, 2-hidroxietilo, 2-metiltioetil, 4-aminobutilo, ciclohexilmetilo, bencilo, indol-3-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 4-hidroxibencilo, ciclohexilo, fenilo, 4-hidroxifenilo o 4-guinadinofenilo.

R^2 se selecciona de hidroximetilo, isobutilo o bencilo.

R^3 es hidrógeno o halo.

R^3 es hidrógeno o fluoro.

R^3 es fluoro.

R^3 es hidrógeno.

R^4 es hidrógeno o halo.

R^4 es hidrógeno o fluoro.

R^4 es fluoro.

R^4 es hidrógeno.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describe anteriormente) en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo o arilo en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por arilo;

R^2 se selecciona de C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carboxi, carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O)_a en donde a es 0, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse de manera opcional por un sustituyente seleccionado de hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o halo;

R^4 es hidrógeno o halo;

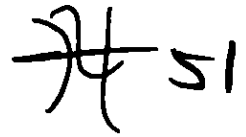
o su sal, solvato, solvato de tal sal, o su profármaco farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (II) (como se describe anteriormente) en donde:

R^1 se selecciona de isobutilo o bencilo;

R^2 se selecciona de hidroximetilo, isobutilo o bencilo;

R^3 es fluoro;



R^4 es fluoro;
o su sal, solvato, solvato de tal sal, o su profármaco farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de fórmula (I) (como se describe anteriormente) en donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo, arilo o bencilo;

R^2 se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, C_{1-6} alcoxi o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse de manera opcional por un hidroxilo;

R^3 es hidrógeno o halo;

R^4 es hidrógeno o halo;

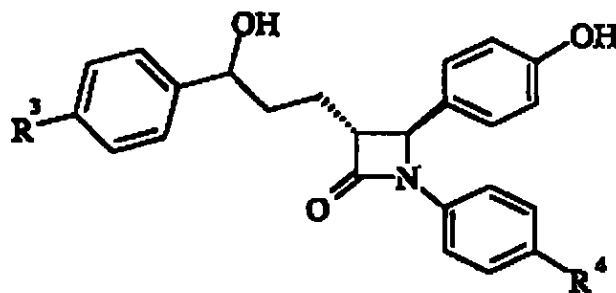
o su sal, solvato, solvato de tal sal, o su profármaco farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

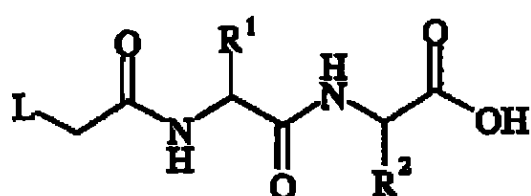
Proceso 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

+ 52

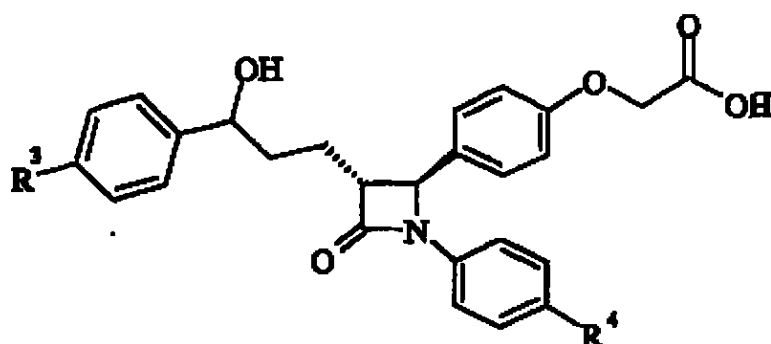
con un compuesto de fórmula (III):



(III)

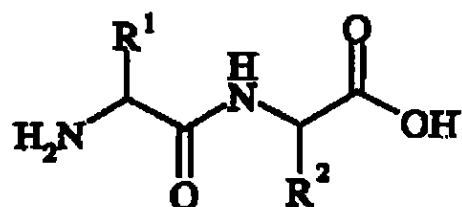
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 2) hacer reaccionar un ácido de fórmula (IV):



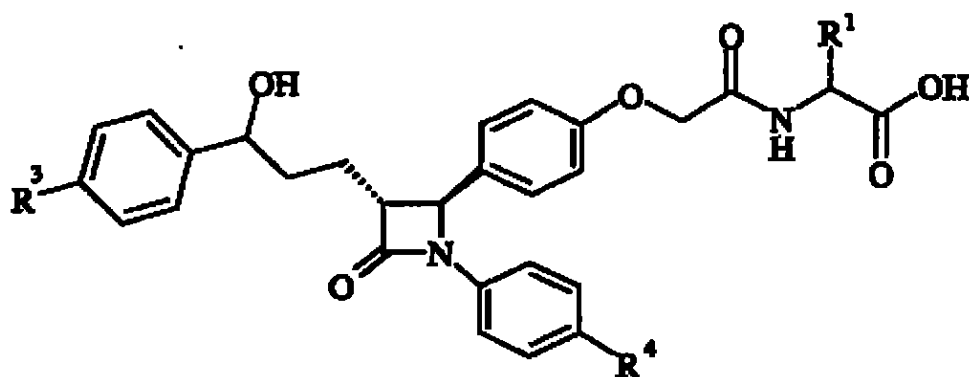
(IV)

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



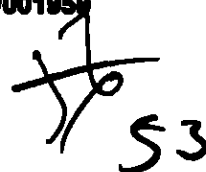
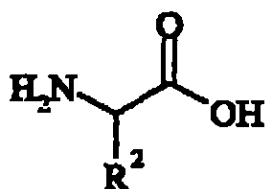
(V)

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



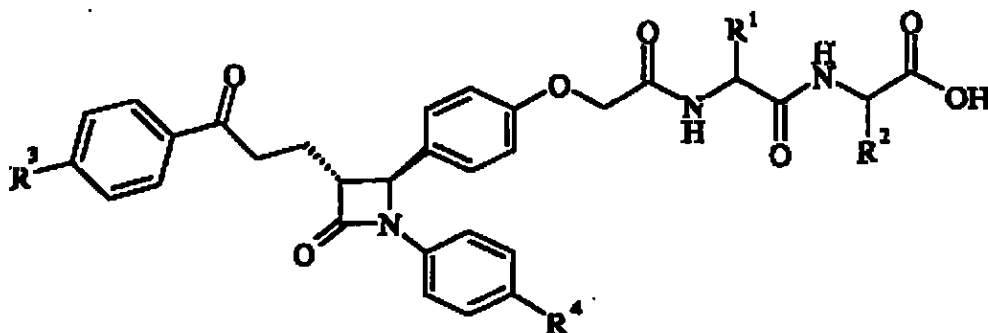
(VI)

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

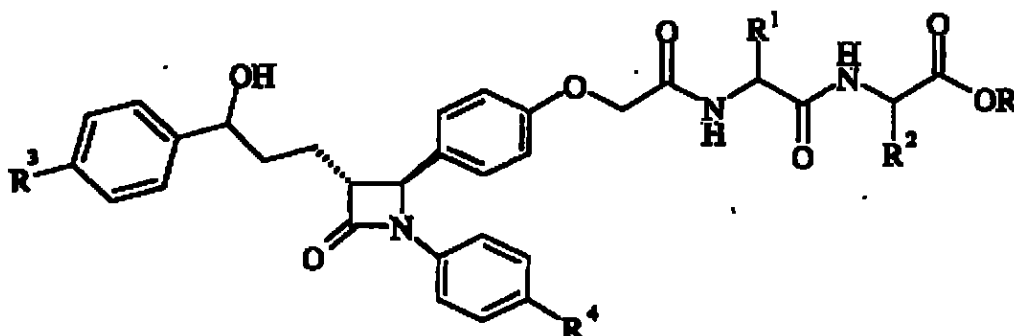
(VII)

Proceso 4): reducir un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

Proceso 5): des-esterificar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

en donde el grupo C(O)OR es un grupo éster;

y posteriormente, si es necesario o deseable:

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

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

54

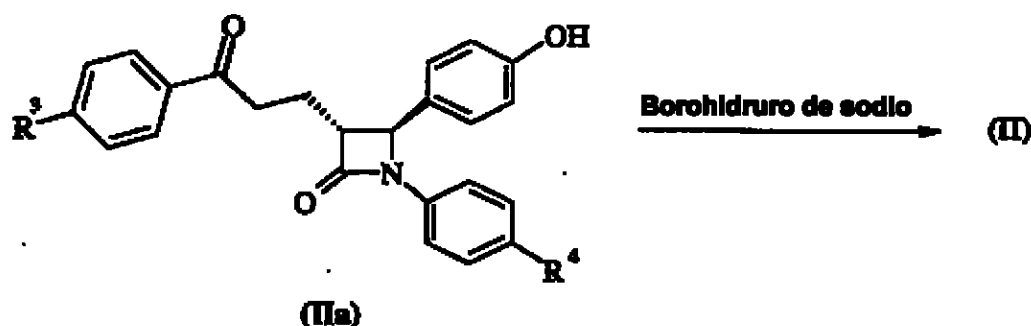
C(O)OR es un grupo éster; valores apropiados para C(O)OR son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo y benciloxycarbonilo.

El compuesto de la fórmula (VI) es un intermedio en el proceso de preparar fórmula (I).

Los materiales de partida usados en la presente invención pueden prepararse por modificaciones de las rutas descritas en EP 0 792 264 B 1. Alternativamente, los materiales de partida pueden prepararse por las siguientes reacciones.

Proceso 1): Alcoholes de fórmula (II) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (III) en la presencia de una base por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como una base de Hünig, en la presencia de un disolvente apropiado tal como acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a reflujo, preferiblemente a reflujo o cerca de él.

Compuestos de fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



Esquema 1

Compuestos de fórmula (IIa) pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento, o por analogía con el procedimiento descrito en Guangzhong Wu, YeeShing Wong, Xing Chen y Zhixian Ding, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3714.

Proceso 2) y *Proceso 3*): Ácidos y aminos pueden acoplarse entre sí en la presencia de un reactivo apropiado de acoplamiento. Reactivos de acoplamiento peptídico estándar conocidos en el arte pueden emplearse como reactivos de acoplamiento apropiado, por ejemplo carbonildiimidazol

70 55

y dicitclohexil-carbodiimida, de manera opcional en la presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, de manera opcional en la presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina. Disolventes apropiados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

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

Ácidos de fórmula (IV) y (VI) pueden prepararse de compuestos de fórmula (II) haciéndolos reaccionar con la cadena lateral, apropiada, protegida de manera opcional, usando las condiciones del *Proceso 1*).

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

Proceso 4): La reducción de compuestos de fórmula (VIII) podrían llevarse a cabo con un reactivo hidruro tal como borohidruro de sodio en un disolvente tal como metanol a temperaturas apropiadas entre -20-40°C.

Compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse de compuestos de fórmula (III), realizando *Proceso 1*.

Proceso 5): Ésteres de fórmula (IX) pueden desprotegerse bajo condiciones estándar tales como las descritas a continuación, por ejemplo un metil o etil éster puede desprotegerse con hidróxido de sodio en metanol a temperatura de la sala.

JY 56

Compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse de los compuestos de fórmula (II) haciéndolos reaccionar con la cadena lateral protegida apropiada, usando las condiciones de *Proceso 1*).

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

Se apreciará igualmente que en algunas de las reacciones mencionadas aquí puede ser necesario/deseable proteger cualesquiera grupos sensibles en los compuestos. Los casos en donde la protección es necesaria o deseable y los métodos apropiados para la protección son conocidos por los expertos en el arte. Grupos protectores convencionales pueden usarse de acuerdo con la práctica estándar (para efectos de ilustración véase T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999). Por

57

lo tanto, si los reactivos incluyen grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

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

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un alcanilo o un grupo aroilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio.

60/ 58

Alternativamente, un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo pueden retirarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

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

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

Como ya se afirmó anteriormente en el texto, los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora de absorción del colesterol. Estas propiedades pueden evaluarse, por ejemplo, usando la siguiente prueba biológica.

Análisis *in vivo* de los inhibidores de absorción del colesterol (A)

Ratones hembra C57BL/6 se mantuvieron en una dieta regular de comida y se albergaron en jaulas individuales para recoger las heces. Se hizo ayunar a los ratones durante 3 horas y luego se alimentaron mediante sonda gástrica con vehículo o compuesto. Media hora después los ratones se recibieron colesterol radiomarcado a través de la sonda gástrica. Seis horas después de la administración de ^{14}C -colesterol con sonda gástrica, se tomaron muestras de sangre de la cola y se preparó el plasma para determinar la cantidad de colesterol que se había absorbido. 24 horas después de la administración de ^{14}C -colesterol con sonda gástrica, los ratones se desangraron y se preparó el plasma para análisis. Se recogieron las heces durante 24 horas para evaluar la eficiencia de la absorción.

62
59**Análisis *in vivo* de los inhibidores de absorción del colesterol (B).**

Ratones hembra C57BL/6 se mantuvieron en una dieta regular de comida y se albergaron en jaulas individuales para recoger las heces. Se hizo ayunar a los ratones durante 3 horas y luego se alimentaron mediante sonda gástrica con vehículo o compuesto. Una a diez horas después los ratones se recibieron colesterol radiomarcado a través de la sonda gástrica. Seis horas después de la administración de ^{14}C -colesterol con sonda gástrica, se tomaron muestras de sangre de la cola y se preparó el plasma para determinar la cantidad de colesterol que se había absorbido. 24 horas después de la administración de ^{14}C -colesterol con sonda gástrica, los ratones se desangraron, y el plasma se analizó con respecto a radioactividad. Se recogieron las heces durante 24 horas para evaluar la eficiencia de la absorción.

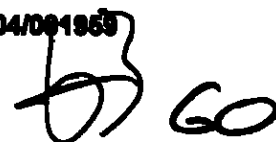
Referencias

1. E. A. Kirk, G. L. Moe, M. T. Caldwell, J. Å. Lemmark, D. L. Wilson, R. C. LeBoeuf. Hiper- and hypo-responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes. *J. Lipid Res.* 1995 36:1522-1532.
2. C. P. Carter, P. N. Howles, D. Y. Hui. Genetic variation in cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. *J. Nutr.* 1997 127:1344-1348.
3. C. D. Jolley, J. M. Dietschy, S.D. Turley. Genetic differences in cholesterol absorption in 129/Sv and C57BL/6 mice: effect on cholesterol responsiveness. *Am. J. Physiol.* 1999 276:G1117-G1124.

Administración de 5 $\mu\text{mol/kg}$ de Ejemplo 3 produjo 75% de inhibición de la absorción de ^{14}C -colesterol (procedimiento A).
Administración de 5 $\mu\text{mol/kg}$ de Ejemplo 4 produjo 58% de inhibición de absorción de ^{14}C -colesterol (procedimiento A).

Absorción

La absorción de los compuestos de fórmula (I) puede probarse en un modelo de células Caco-2 (*Gastroenterology* 1989, 96, 736).



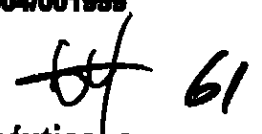
De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más arriba en el texto en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente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

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

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

El compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, se administrarán normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria en el rango de aproximadamente 0.02-100 mg/kg, preferiblemente 0.02 -50 mg/kg, y ésta proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula contendrá usualmente, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. Preferiblemente se emplea una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg, particularmente 0.1-10 mg/kg. En otro aspecto se emplea una dosis diaria en el rango de 0.01-20 mg/kg. En un aspecto de la invención la dosis diaria de un compuesto de fórmula (I) es menor o igual a 100mg. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del anfitrión tratado, la vía particular de administración, y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, la posología óptima puede determinarse por el profesional médico que este tratando un paciente particular.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, como se define más



arriba en el texto para uso en un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Hemos descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, son inhibidores efectivos de la absorción del colesterol y, en consecuencia, son de utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.

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

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

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

En este caso, donde se especifica la producción de un efecto inhibidor de absorción de colesterol o un efecto reductor del colesterol, convenientemente éste se refiere al tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. Adicionalmente se refiere al tratamiento de afecciones dislipidémicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alta), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alta), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL baja) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. Más aún, se refiere al tratamiento de

62

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

La producción de un efecto inhibidor de absorción de colesterol o un efecto reductor del colesterol se refiere también a un método de tratar y/o prevenir lesiones ateroscleróticas, un método de prevenir la ruptura de placas y un método de promover la regresión de la lesión. Más aún, se refiere a un método de inhibir la acumulación de monocitos-macrófago en lesiones ateroscleróticas, un método de inhibir la expresión de metaloproteinasas de matriz en lesiones ateroscleróticas, un método de inhibir la desestabilización de lesiones ateroscleróticas, un método para prevenir la ruptura de placas ateroscleróticas y un método de tratar angina inestable.

La producción de un efecto inhibidor de absorción de colesterol o un efecto reductor del colesterol se relaciona igualmente con un método de tratar sitosterolemia.

Además, los compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la Enfermedad de Alzheimer (véase por ejemplo WO 02/096415). Por lo tanto, en un aspecto adicional de la



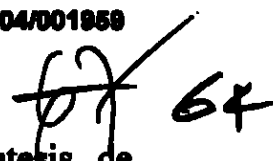
invención, se provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, para uso en el tratamiento o prevención de la Enfermedad de Alzheimer.

Compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco pueden tener asimismo utilidad en el tratamiento o prevención de la inflamación vascular (véase por ejemplo WO 03/026644). Por lo tanto en un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, para uso en el tratamiento o prevención de la inflamación vascular.

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

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

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con inhibidores de biosíntesis de colesterol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de

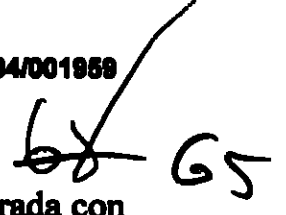


tales sales o profármacos. Inhibidores apropiados de biosíntesis de colesterol incluyen inhibidores de HMG Co-A reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno e inhibidores de escualeno epoxidasa. Un inhibidor apropiado de la síntesis de escualeno es esqualestatina 1 y un inhibidor apropiado de escualeno epoxidasa es NB-598.

En este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Inhibidores apropiados de HMG Co-A reductasa, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son estatinas son bien conocidos en el arte. Estatinas particulares son fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatin y rosuvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Otra estatina particular es pitvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina particular es atorvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina más particular es sal de calcio de atorvastatina. Otra estatina particular es rosuvastatina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Una estatina particular preferible es sal de calcio de rosuvastatina.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal



sal o profármaco, en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

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

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

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

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



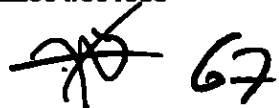
- b) un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en la producción de un efecto reductor del colesterol.

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

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de un inhibidor de metaloproteinasa de matriz.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un inhibidor de transporte de ácido



bilial en el ileon (IBAT) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención; véase, por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 01/68637, WO 02/08211, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 y EP 1 070 703 y los contenidos de estas solicitudes de patente se incorporan aquí por referencia. Particularmente los ejemplos mencionados de esta solicitud de patente se incorporan aquí por referencia. Más particularmente, la reivindicación 1 de esta solicitud de patente se incorpora aquí por referencia.

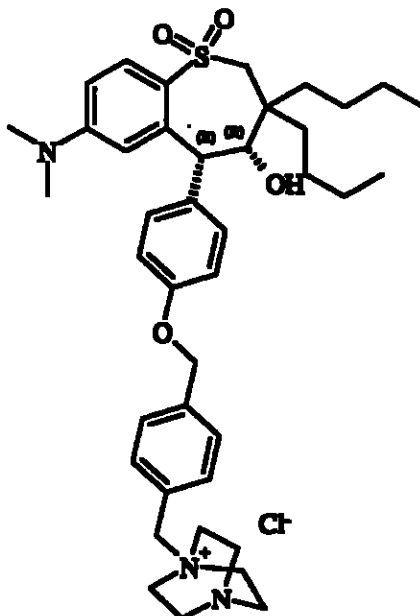
Otras clases apropiadas de inhibidores IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención son las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Otra clase apropiada de inhibidores IBAT son las 1,2,5-benzotiadiazepinas.

Un compuesto particular apropiado, que posee actividad inhibidora IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención es ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il β-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582).

Otro compuesto apropiado que posee actividad inhibidora IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención es S-8921 (EP 597 107).

Otro inhibidor IBAT apropiado para uso en combinación con compuestos de la presente invención es el compuesto:

7/68



WO 99/32478

Un inhibidor IBAT particular para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de los Ejemplos 1-120 de WO 02/50051, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y los compuestos de Ejemplos 1-120 se incorporan aquí por referencia. Igualmente, las reivindicaciones 1-15 de WO 02/50051 se incorporan aquí por referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado de WO 02/50051 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de cualquiera de:

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(carboximetil)carbamoyl]metil}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(carboximetil)carbamoyl]-4-hidroxibencil}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoyl]metil}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butyl-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoyl]metil}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;

72/69

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil) carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoetil) carbamoil]-2-fluorobencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(etoxi)(metil) fosforil-metil] carbamoil]bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(\text{hidroxi})$
(metil)fosforil]etil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-
1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(2\text{-metiltio-1-}$
carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(\text{metil})(\text{etil})$
fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-
tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-(N'-\{2-[(\text{metil})$
(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-
tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

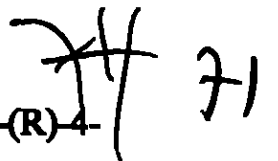
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[(R)-N'-(2\text{-}$
metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-
tetrahidro-1,5-benzotiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(2\text{-sulfoetil})$
carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;

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

Un inhibidor IBAT particular para uso en combinación con
compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de
Ejemplos 1-44 de WO 03/020710, o su sal farmacéuticamente aceptable,
solvato, solvato de tal sal o profármaco, y los compuestos de Ejemplos 1-44
se incorporan aquí por referencia. Igualmente, las reivindicaciones 1-10 de
WO 03/020710 se incorporan aquí por referencia. Un inhibidor IBAT
particular seleccionado de WO 03/020710 para uso en combinación con
compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- $\{N-[(R)-\alpha-[N'-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-$
5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-
2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;



1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxiheksil)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(S)-1-karbamoil-2-hidroxietyl)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-(R)- α -[*N'*-(hidroxi-karbamoil-metil)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-(2-(*N'*-pirimidin-2-ilureido)etyl)karbamoil}bencil}karbamoilmetoksi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-(2-(*N'*-piridin-2-ilureido)etyl)karbamoil}bencil}karbamoilmetoksi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(1-*t*-butoxikarbonilpiperidin-4-ilmetil)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2,3-dihidroxi-propil)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-{(R)- α -{*N'*-(2-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-metoxietyl)karbamoil}bencil}karbamoilmetoksi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-aminoetyl)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(piperidin-4-ilmetil)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; o

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-*N,N*-dimetilaminosulfamoiletil)karbamoil]bencil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

Un inhibidor IBAT particular para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplos 1-7 de WO 03/022825, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y los compuestos de Ejemplos 1-7 se incorporan aquí por referencia. De igual manera, las reivindicaciones 1-8 de WO 03/022825 se incorporan aquí por referencia. Un inhibidor IBAT particular, seleccionado de WO 03/022825 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

- 1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[N-((R)- α -carboxibencil) carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[N-((R)- α -carboxibencil) carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil) carbamoil]bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil) carbamoil]bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil) carbamoil]bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(S)-5-fenil-7-bromo-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil) carbamoil]bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-4-hidroxi-5-(R)-5-fenil-7-bromo-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil) carbamoil]bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-((R)- α -[N-(carboximetil) carbamoil]bencil) carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina sal de amoníaco;

1,1-dioxo-3-(S)-3-etil-3-butil-5-(S)-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina sal dietilamina; y

1,1-dioxo-3-(R)-3-etil-3-butil-5-(R)-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina sal dietilamina;

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

Un inhibidor IBAT particular para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplos 1-4 de WO 03/022830, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y los compuestos de Ejemplos 1-4 se incorporan aquí por referencia. Asimismo las reivindicaciones 1-8 de WO 03/022830 se incorporan aquí por referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado de WO 03/022830 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina sal de amoníaco;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-{*N*-[α -(carboxi)-2-fluorobencil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina; y

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-{*N*-[1-(carboxi)-1-(tien-2-il)metil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina

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

Un inhibidor IBAT particular para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de

77 74

Ejemplos 1-39 de WO 03/022286, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y los compuestos de Ejemplos 1-39 se incorporan aquí por referencia. Las reivindicaciones 1-10 de WO 03/022286 se incorporan también aquí por referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado de WO 03/022286 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R)- α -carboxi-4-hidroxibencil) carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Un inhibidor IBAT particular para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de Ejemplos 1-7 de WO 03/091232, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y los compuestos de Ejemplos 1-7 se incorporan aquí por referencia. Las reivindicaciones 1-10 de WO 03/091232 se incorporan también aquí por referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado de WO 03/091232 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil) carbamoil]bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R/S)- α -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}bencil) carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N*-{2-(S)-[*N*-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}carbamoil) bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[*N*-((R)- α -{*N*-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahidroxitetrahidropiran-2-ilmetil)carbamoil]bencil} carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

Otros compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención se divulgan en WO03/106482.

Un inhibidores apropiado de IBAT divulgado en WO 03/106482 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

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

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

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

S
77

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

78

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-metilbutil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-hidroxietyl]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-hidroxiopropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-metiltioetil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-metilsulfiniletil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-mesiletil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-2-metoxietil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxi-3-metiltiopropil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

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

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

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

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

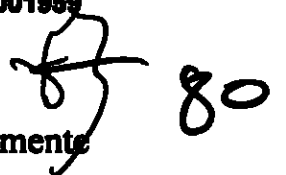
o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Otros inhibidores IBAT apropiados para uso en combinación con compuestos de la presente invención son los divulgados en WO04/076430.

En un aspecto particular de la invención un inhibidor IBAT o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco es un inhibidor IBAT o su sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto in una característica adicional de la invención, se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco y un inhibidor IBAT, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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



una cantidad eficaz de un inhibidor IBAT, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

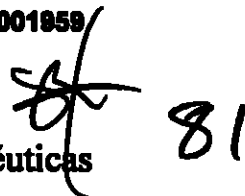
De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un inhibidor IBAT, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

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

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



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

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

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de un inhibidor IBAT, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un agonista PPAR alfa y/o gamma, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Agonistas PPAR alfa y/o gamma apropiados, sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos son bien conocidos en el arte. Éstos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 03/051821, WO 03/051822, WO 03/051826, PCT/GB03/02584, PCT/GB03/02591, PCT/GB03/02598, 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,

82

2000, 43, 527, que se incorporan todos aquí por referencia. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma se refiere a WY-14643, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, GW 9578, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, eglitazona, proglitazona, NN622/Ragaglitazar, BMS 298585, BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 y GW 2433. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma se refiere a ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco y un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

84

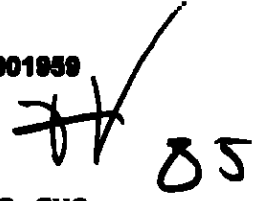
manera opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad eficaz de un agonista PPAR alfa y/o gamma, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional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

De acuerdo con un aspecto adicional más de la presente invención se provee un tratamiento de combinación, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal, solvato, solvato de tal sal, o su profármaco farmacéuticamente aceptables, de manera opcional junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de un Péptido Mimético de Apo A-1.

En otro aspecto de la invención, se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en forma opcional junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de agonistas al receptor HM74A (receptor de ácido nicotínico). Los agonistas HM74A pueden ser derivados de ácido nicotínico. Tal como se usa aquí "derivado de ácido nicotínico" significa compuestos que comprenden una estructura piridin-3-carboxilato o una estructura pirazin-2-carboxilato. Ejemplos de derivados de ácido nicotínico incluyen ácido nicotínico, niceritrol, nicofuranosa, NIASPAN® y acipimox.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco y un derivado de ácido nicotínico o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de



sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un derivado de ácido nicotínico, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un secuestrante de ácido biliar o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Secuestrantes apropiados de ácidos biliares incluyen colestiramina, colestipol y clorhidrato de colesevelam.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco y un secuestrante de ácido biliar o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de



sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de un secuestrante de ácido biliar, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

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

- un compuesto antihipertensor (por ejemplo altiazida, benztiazida, captopril, carvedilol, clorotiazida sódica, clorhidrato de clonidina, ciclotiazida, delapril clorhidrato, dilevalol clorhidrato, doxazosina mesilato, fosinopril sódico, clorhidrato de guanfacina, metiidopa, metoprolol succinato, moexipril clorhidrato, monatepil maleato,

AD

87

clorhidrato de pelanserina, clorhidrato de fenoxibenzemina, clorhidrato de prazosina, primidolol, quinapril clorhidrato, quinaprilat, ramipril, clorhidrato de terazosina, candesartán, candesartán cilexetil, telmisartán, bisalato de amlodipina, maleato de amlodipina y bevantolol clorhidrato);

- un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (por ejemplo alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenina, benazepril, benazepril clorhidrato, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutación, ceranapril, ceranopril, ceranapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril clorhidrato, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril clorhidrato, spiraprilat, spiropril, spiropril clorhidrato, temocapril, temocapril clorhidrato, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat);
- un antagonista de receptor de angiotensina II (por ejemplo candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán);
- un bloqueador adrenérgico (por ejemplo bretilio tosilato, dihidroergotamina mesilato, fentolamina mesilato, solipertina tartrato, clorhidrato de zolertina, carvedilol o labetalol clorhidrato); un bloqueador alfa adrenérgica (por ejemplo fenspiride clorhidrato, labetalol clorhidrato, proroxan y alfuzosin clorhidrato); un bloqueador beta adrenérgico (por ejemplo acebutolol, acebutolol clorhidrato, alprenolol clorhidrato, atenolol, bunolol clorhidrato, carteolol clorhidrato, celiprolol clorhidrato, cetamolol clorhidrato,



88

- cicloprolol clorhidrato, dexpropranolol clorhidrato, diacetolol clorhidrato, dilevalol clorhidrato, esmolol clorhidrato, exaprolol clorhidrato, flestolol sulfato, labetalol clorhidrato, levobetaxolol clorhidrato, levobunolol clorhidrato, metalol clorhidrato, metoprolol, metoprolol tartrato, nadolol, pamatolol sulfato, penbutolol sulfato, practolol, propranolol clorhidrato, sotalol clorhidrato, timolol, timolol maleato, tiprenolol clorhidrato, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarato y nebivolol); o un bloqueador adrenérgico alfa/beta mixto;
- un estimulante andrenérgico (por ejemplo un producto de combinación de clorotiazida y metiidopa, el producto de combinación de metiidopa hidrociorotiazida y metiidopa, clonidina clorhidrato, clonidina, el producto de combinación de clortalidona y clonidina clorhidrato y guanfacina clorhidrato);
 - bloqueador de canal, por ejemplo un bloqueador de canales de calcio (por ejemplo clentiazem maleato, amlodipina besilato, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, teludipina clorhidrato, diltiazem clorhidrato, belfosdil, verapamil clorhidrato o fostedil);
 - un diurético (por ejemplo el producto de combinación de hidrociorotiazida y espironolactona y el producto de combinación de hidrociorotiazida y triamterene);
 - agentes antianginales (por ejemplo amlodipina besilato, amlodipina maleato, betaxolol clorhidrato, bevantolol clorhidrato, butoprozina clorhidrato, carvedilol, cinepazet maleato, metoprolol succinato, molsidomine, monatepil maleato, primidolol, ranolazina clorhidrato, tosifeno o verapamil clorhidrato);
 - vasodilatadores por ejemplo vasodilatadores coronarios (por ejemplo fostedil, azaciorzina clorhidrato, cromonar clorhidrato, clonitrato, diltiazem clorhidrato, dipiridamol, droprenilamina, eritritil tetranitrato, isosorbida dinitrato, isosorbida mononitrato, lidoflazina, mioflazina clorhidrato, mixidina, molsidomina, nicorandil, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, oxprenolol clorhidrato,



- pentritinol, perhexilina maleato, prenilamina, propatil nitrato, terodilina clorhidrato, tolamolol y verapamil);
- anti-coagulantes (seleccionados de argatroban, bivalirudina, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, Iyapolato sódico, nafamostat mesilato, fenprocoumon, tinzaparina sódica y warfarina sódica);
 - agentes antitrombóticos (por ejemplo anagrelide clorhidrato, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sódica, danaparoid sódico, dazoxiben clorhidrato, efegatran sulfato, enoxaparina sódica, fluretofen, ifetroban, ifetroban sódico, lamifiban, lotrafiban clorhidrato, napsagatran, orbofiban acetato, roxifiban acetato, sibrafiban, tinzaparina sódica, trifenagrel, abciximab y zolimomab aritox);
 - antagonistas de receptor de fibrinógeno (por ejemplo roxifiban acetato, fradafiban, orbofiban, lotrafiban clorhidrato, tirofiban, xemilofiban, anticuerpo monoclonal 7E3 y sibrafiban)
 - inhibidores plaquetarios (por ejemplo cilostezol, clopidogrel bisulfato, epoprostenol, epoprostenol sódico, ticlopidina clorhidrato, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindae, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenac, sulfinpirazona y piroxicam, dipiridamol);
 - inhibidores de agregación plaquetaria (por ejemplo acadesine, beraprost, beraprost sódico, ciprostone cálcico, itezigrel, lifarizina, lotrafiban clorhidrato, orbofiban acetato, oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban y xemilofiban)
 - agentes hemorreológicos (por ejemplo pentoxifilina);
 - inhibidores de coagulación asociada con lipoproteína;
 - inhibidores de Factor VIIa;
 - inhibidores de Factor Xa;
 - heparinas de bajo peso molecular (por ejemplo enoxaparina, nardroparina, dalteparina, certroparina, parnaparina, reviparina y tinzaparina);

27 90

- inhibidores de escualeno sintasa;
- inhibidores de escualeno epoxidasa;
- agonistas de receptor hepático X (LXR) por ejemplo GW-3965 y los descritos en WO00224632, WO00103705, WO02090375 y WO00054759 (reivindicación 1 y los ejemplos mencionados de estas cuatro aplicaciones se incorporan aquí por referencia);
- inhibidores de proteína de transporte de triglicéridos microsomales por ejemplo implitapide y los descritos en WO03004020, WO03002533, WO02083658 y WO 00242291 (reivindicación 1 y los ejemplos mencionados de estas cuatro solicitudes se incorporan aquí por referencia);

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, de manera opcional conjuntamente con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un compuesto del Grupo X o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco

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

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un compuesto de Grupo X, o su sal farmacéuticamente

44 91

aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

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

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

Muchos de los intermedios descritos aquí son novedosos y, por consiguiente, se proveen como una característica más de la invención. Por ejemplo compuestos de fórmula (VI) muestran actividad inhibidora de absorción de colesterol cuando evalúan en el ensayo de prueba *in vitro* referenciado más arriba y, por lo tanto, se reivindican como una característica adicional de la invención.

Por consiguiente, en una característica más de la invención, se provee un compuesto de fórmula (VI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de la fórmula (VI), o su sal farmacéuticamente

4792

aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, para uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

Así, de acuerdo con este aspecto de la invención se provee un compuesto de la fórmula (VI), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, para uso como un medicamento.

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

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

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

En la otra composición farmacéutica ya mencionada, se aplican asimismo las características proceso, método, uso y manufactura de medicamento, las incorporaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora en los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales pueden utilizarse técnicas estándar conocidas por el químico

46-93

experto, y técnicas análogas a las descritas en estos ejemplos, donde se consideren apropiadas, y en las cuales, a menos que se afirme lo contrario:

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

94

cromatografía analítica de líquido de alto rendimiento (HPLC) se realizó en Prep LC 2000 (Aguas), Kromasil C₈, 7 µm, (Akzo Nobel); MeCN y agua deionizada 10 mM acetato de amonio como fases móviles, con la composición adecuada;

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

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

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

DCM diclorometano;

TBTU o-Benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio-tetrafluoroborato;

EtOAc acetato de etilo;

MeCN acetonitrilo;

Ejemplo 1

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(carboxi)-2-(hidroxi)etil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxicarbonil)-2-(t-butoxi)etil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona (Método 2; 25 mg, 0.032 mmol) se disolvió en ácido fórmico (1ml) y la mezcla se agitó de un día para otro a 40-45°C. El ácido fórmico se evaporó, y el residuo se disolvió en metanol (1 ml). Se agregó NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. Se agregaron dos gotas de trietilamina, y la mezcla se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. Se agregaron dos gotas de ácido acético, y la mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa, usando

47 75

tampón MeCN/acetato de amonio (40:60) como eluyente. Luego de secar por congelamiento, se obtuvieron 14 mg (66%) del compuesto del título. El producto se analizó por la técnica LC-MS. M/z: 667.7.

Ejemplo 2

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(carboxi)-3-(metil)butil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxicarbonil)-3-(metil)butil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona (Método 3; 30 mg, 0.040 mmol) se disolvió en ácido fórmico (1 ml). La mezcla se agitó de un día para otro a 40-45°C. Ácido fórmico se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (1 ml). Se agregó NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. Se agregó acetato de amonio (20 mg, 0.25 mmol), y la mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando tampón MeCN/acetato de amonio (40:60) como eluyente. Luego de secar por congelamiento, se obtuvieron 11 mg (40%) del compuesto del título. El producto se analizó por la técnica LC-MS. M/z: 693.8.

Ejemplo 3

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(R)-(carboxifenil)etil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(R)-(t-butoxicarbonil)-2-(fenil)etil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona (Método 4; 15 mg, 0.019 mmol) se disolvió en ácido fórmico (1 ml), y la mezcla se agitó de un día para otro a 40-45°C. Ácido fórmico se evaporó bajo presión reducida. El

94 96

residuo se disolvió en metanol (0.5 ml), y se agregó NaBH₄ (3 mg, 0.079 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. Se agregó acetato de amonio (20 mg, 0.25 mmol), y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando tampón MeCN/acetato de amonio (40:60) como eluyente. Luego de secar por congelamiento, se obtuvieron 10 mg (72%) del compuesto del título. NMR (500 MHz, DMSO): 0.74-0.80 (m, 6H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.67-1.77(m, 3H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 4.41-4.58(m, 3H), 4.87 (d, 1H), 5.30 (bs,1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 11H), 7.28-7.35(m, 4H), 8.04 (d, 1H), 8.10 (bs, 1H); m/z: 728.3116.

Ejemplo 4

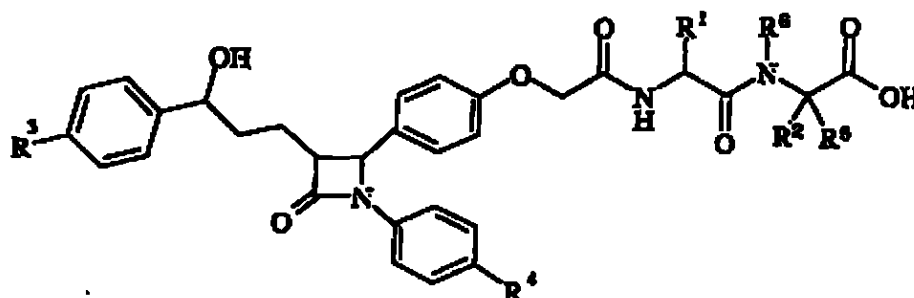
1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(S)-[4-(N-{1-(R)-[N-(1-(S)-carboxi-2-hidroxietil)carbamoil]-2-feniletil}carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona

A la mezcla en metanol crudo de 1-(4-fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(N-{1-(R)-[N-(1-(S)-carboxi-2-hidroxietil)carbamoil]-2-feniletil}carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona obtenida de Método 8, se agregó borohidruro de sodio (10 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. Se agregó acetato de amonio (5-10 mg), y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN y agua. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa en una columna C8. Una gradiente de 20 a 50 % MeCN en 0.1M tampón de acetato de amonio se usó como eluyente. Se agregaron MeCN y agua, y la solución resultante se liofilizó para producir un sólido blancuzco (16 mg, 46.6 %). NMR (400 MHz, DMSO): 8.23 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.00-7.36 (m, 15H), 6.73-6.80 (m, 2H), 5.28 (bs, 1H), 4.82-4.87 (m, 1H) 4.62-4.58 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.47-3.54 (dd, 1H), 2.97-3.09 (m, 3H), 2.76-2.84 (dd, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H) 1.66-1.76(m, 3H); m/z: 700 (M-H)⁻.

97

Ejemplos 5-64

Los siguientes compuestos pudieron prepararse por el procedimiento de Ejemplo 4, pero en él pueden utilizarse diferentes grupos protectores:



en donde R⁵ y R⁶ son hidrógeno,

Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	H	Me	F	H
6	Ph	Me	F	H
7	H	Me	F	F
8	Ph	Me	F	F
9	H	Me	H	H
10	Ph	Me	H	H
11	H	-CH(Me) ₂	F	H
12	Ph	-CH(Me) ₂	F	H
13	Ph	-CH(Me) ₂	F	F
14	H	-CH(Me) ₂	H	H
15	Ph	-CH(Me) ₂	H	H
16	H	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	H
17	Ph	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	H
18	H	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	F
19	Ph	-CH ₂ CH(Me) ₂	F	F
20	H	-CH ₂ CH(Me) ₂	H	H
21	Ph	-CH ₂ CH(Me) ₂	H	H
22	H	Ph	F	H
23	Ph	Ph	F	H
24	H	Ph	F	F
25	Ph	Ph	F	F
26	H	Ph	H	H

~~10~~ 98

27	Ph	Ph	H	H
28	H	-CH ₂ Ph	F	H
29	Ph	-CH ₂ Ph	F	H
30	H	-CH ₂ Ph	F	F
31	Ph	-CH ₂ Ph	F	F
32	H	-CH ₂ Ph	H	H
33	Ph	-CH ₂ Ph	H	H
34	H	-CH ₂ (4-HOPh)	F	H
35	Ph	-CH ₂ (4-HOPh)	F	H
36	H	-CH ₂ (4-HOPh)	F	F
37	Ph	-CH ₂ (4-HOPh)	F	F
38	H	-CH ₂ (4-HOPh)	H	H
39	Ph	-CH ₂ (4-HOPh)	H	H
40	H	-CH ₂ OH	H	H
41	Ph	-CH ₂ OH	F	H
42	H	-CH ₂ COOH	F	F
43	H	-CH ₂ CH ₂ COOH	F	F
44	H	-CH ₂ CONH ₂	F	F
45	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	F	F
46	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(=NH)NH ₂	F	F
47	H	-CH(OH)Me (R)	F	F
48	H	4-HOPh	F	F
49	H	-CH ₂ indol-3-ilo	F	F
50	H	-CH ₂ -imidazol-4-ilo	F	F
51	H	-CH ₂ CH ₂ SMe	F	F
52	H	ciclohexilo	F	F
53	Ph	-CH ₂ COOH	F	F
54	Ph	-CH ₂ CH ₂ COOH	F	F
55	Ph	-CH ₂ CONH ₂	F	F
56	Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	F	F
57	Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(=NH)NH ₂	F	F
58	Ph	-CH(OH)Me (R)	F	F
59	Ph	4-HOPh	F	F
60	Ph	-CH ₂ indol-3-ilo	F	F
61	Ph	-CH ₂ imidazol-4-ilo	F	F

62	Ph	-CH ₂ CH ₂ SMe	F	F
63	Ph	ciclohexilo	F	F
64	Ph	-CH ₂ ciclohexilo	F	F

Ejemplo 65

N-[(4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-2-il} fenoxi)acetil]glicil-3-metil-D-valina

Ácido (4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-2-il} fenoxi)acético (50 mg, 0.107 mmol) se disolvió en 5 ml DMF. Se agregaron *N*-metilmorfolina (0.040 ml, 0.363 mmol) y TBTU (42 mg, 0.128 mmol), y la solución se agitó a 30°C durante 30 minutos. Se agregó glicil-3-metil-D-valina (forma neutra de Método 2; 24mg, 0.128mmol), y la mezcla se agitó de un día para otro. Se agregó NH₄OAc. Se agregó p-xileno (3 ml), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se agregó tolueno (aprox. 4 ml) y la mezcla se concentró hasta que quedó aprox. 1ml. La mezcla se purificó usando HPLC preparativa en una columna C8 (250x25mm) empleando una gradiente de 20% a 50% MeCN en 0.1M tampón NH₄OAc como eluyente. La liofilización proporcionó el compuesto del título en 10 mg (14%). El sólido se secó en un horno de vacío a 40°C durante 2.5 horas. M/z: 636 (M-1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.87 (s, 9H), 1.63-1.85 (m, 4H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.80 (d, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.42-4.50 (m, 3H), 4.85 (d, 1H), 5.22 (brs, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.01-7.13 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.86 (d, 1H), 8.22 (t, 1H).

Ejemplo 66

N-[(4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-2-il} fenoxi)acetil]glicil-3-ciclohexil-D-alanina

El compuesto del título se preparó de glicil-3-ciclohexil-D-alanina de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 65 y se obtuvo en 19%

457 100

de rendimiento. M/z : 676.5 (M-1). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 0.68-1.86 (m, 17H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.73 (d, 2H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.4-4.50 (m, 3H), 4.85 (d, 1H), 5.25 (brs, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.03-7.13 (m, 4H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.89-7.98 (m, 1H), 8.20 (t, 1H).

Ejemplo 67

N-[(4-((2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi)acetil]glicil-D-valina

Ácido (4-((2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[3-(4-fluorofenil)-3-oxopropil]-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi)acético (33 mg, 0.071 mmol) se disolvió en 5 ml DCM, y se agregó *N*-metilmorfolina (0.016 ml, 0.145 mmol). Se agregaron TBTU (25 mg, 0.078 mmol) seguido por *tert*-butil glicil-D-valinato clorhidrato (20 mg, 0.075 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 días, se extrajo entre DCM y salmuera, y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El intermedio *tert*-butil éster (M/z : 678) se hidrolizó usando TFA (0.6 ml) en 3 ml DCM. La mezcla se concentró y disolvió en 3 ml MeOH. Se agregó NaBH_4 (ca 20 mg). Se agregó tampón de acetato de amonio (0.1 M), y la mezcla se purificó usando HPLC preparativa en una columna C8. Una gradiente gradual de 20- 60% MeCN en 0.1 M tampón de acetato de amonio se usó como eluyente. La liofilización proporcionó 33 mg (75%) del producto del título. M/z : 606 (M- H_2O)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 0.75 (dd, 6H), 1.65-1.85 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.88 (dd, 1H), 4.45-4.55 (m, 4H), 4.85 (dd, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 4H), 7.16-7.22 (2H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 8.31 (t, 1H).

Ejemplo 68

N-[(4-((2S,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi)acetil]glicil-D-valina

~~101~~

101

Ácido (4-{(2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi)acético (63 mg, 0.135 mmol) se disolvió en 7 ml DCM. Se agregaron *N*-metilmorfolina (0.045 ml, 0.408 mmol) y TBTU (50 mg, 0.155 mmol), y la solución se agitó durante 10 minutos. Se agregó metil glicil-D-valinato clorhidrato (40 mg, 0.178 mmol). Pasados 30 minutos, la mezcla se extrajo con salmuera que contenía 0.3 M KHSO₄. La fase acuosa se extrajo con 10 ml DCM, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar el intermedio metil éster como un sólido blanco. *M/z*: 636 (*M*-1). Se agregó una mezcla de 7.8 ml MeOH, 1.3 ml H₂O, 1.1 ml Et₃N y 0.060 ml 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-eno, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente y 1 hora a 30°C. El disolvente se evaporó parcialmente bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando una columna C8 y una gradiente de 20-50% MeCN en 0.1 M tampón de acetato de amonio como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en 45 mg (53%). *M/z*: 622 (*M*-1). ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 0.76 (dd, 6H), 1.64-1.85 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.76 (d, 2H), 3.87- 3.95 (m, 1H), 4.45-4.53 (m, 4H), 4.86 (bs, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.03-7.15 (m, 4H), 7.15-7.23 (2H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.51-7.61 (m, 1H), 8.30 (t, 1H).

Preparación de materiales de partida.

Método 1

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoi)etil]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoi)etil]-4-(S)-[4-(carboximetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 6; 100 mg, 0.215 mmol), *terc*-butil D-leucinato clorhidrato (53 mg, 0.237 mmol) y *N*-metilmorfolina (80 mg, 0.791 mmol) se disolvieron en DCM (2 ml). Se agregó TBTU (76 mg, 0.237 mmol), y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura de

102

la sala. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en ácido fórmico (2 ml). La mezcla se calentó hasta 40-45°C y se mantuvo de un día para otro a esta temperatura. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando tampón MeCN/acetato de amonio (45:55) como eluyente. Luego de secar por congelamiento, se obtuvieron 115 mg (92%) del compuesto del título. El producto se analizó por la técnica LC-MS. M/z: 578.5.

Método 2

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoi)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxicarbonil)-2-(t-butoxi)etil]carbamoil-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoi)etil]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 1; 40 mg, 0.069 mmol), *terc*-butil O-(*terc*-butil)-L-serinato clorhidrato (20 mg, 0.079 mmol) y N-metilmorfolina (25 mg, 0.25 mmol) se disolvieron en DCM (1 ml). Se agregó TBTU (26 mg, 0.081 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice. El producto se eluyó con DCM/EtOAc (50:50). Se obtuvieron 35 mg (65%) del compuesto del título. NMR (300 MHz): 0.93 (d, 6H), 1.13 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 4H), 2.2-2.5 (m, 2H), 3.1-3.35 (m, 3H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.51-4.70 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.90-7.30 (m, 11H), 7.96-8.01 (m, 2H).

Método 3

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoi)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxicarbonil)-3-(metil)butil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoi)etil]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 1; 25

106 103

mg, 0.043 mmol), *tert*-butil L-leucinato clorhidrato (11 mg, 0.049 mmol) y N-metilmorfolina (20 mg, 0.20 mmol) se disolvieron en DCM (1 ml). Se agregó TBTU (17 mg, 0.053 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice. El producto se eluyó con DCM/EtOAc (70:30). Se obtuvieron 30 mg (93%) del compuesto del título. El producto se analizó por la técnica LC-MS. M/z: 747.8.

Método 4

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(R)-(t-butoxicarbonil)-2-(fenil)etil]carbamoil}-3-metilbutil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 1; 24 mg, 0.042 mmol), *tert*-butil D-fenilalaninato clorhidrato (12 mg, 0.047 mmol) y N-metilmorfolina (15 mg, 0.15 mmol) se disolvieron en DCM (0.5 ml). Se agregó TBTU (15 mg, 0.047 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. El disolvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice. El producto se eluyó con DCM/EtOAc (50: 50). Se obtuvieron 15 mg (46%) del compuesto del título. El producto se analizó por la técnica LC-MS. M/z: 781.6.

Método 5

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(t-butoxicarbonilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona

Una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-(4-hidroxifenil)azetidin-2-ona (Guangzhong Wu, YeeShing Wong, Xing Chen y Zhixian Ding, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3714; 1.00 g, 2.45

104

mmol), *tert*-butil bromoacetato (0.44 ml, 2.92 mmol) y Cs_2CO_3 (1.04 g, 3.19 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a temperatura de la sala durante 4 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y DCM (5 ml). La capa acuosa se extrajo una vez más con DCM (5 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice, usando Hept: EtOAc (3:1) como eluyente. Esto proporcionó el producto deseado en 0.883 g (69 %). NMR (DMSO d_6 , 500 MHz) 1.40 (s, 9H), 2.10-2.20 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.00 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.95-8.05 (m, 2H); m/z : 522.2.

Método 6

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(carboximetoxi)fenil]azetidin-2-ona

Una solución de 1-(4-fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(*t*-butoxicarbonilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 5; 0.880 g, 1.69 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a temperatura de la sala durante 20 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en DCM (25ml). La capa orgánica se lavó dos veces con agua (1x10ml y 1x5 ml) y una vez con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El producto deseado se obtuvo en 0.800 g (~ rendimiento cuantitativo) como un sólido blanco. NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) 2.10-2.20 (m, 2H), 3.10-3.25 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 5.00 (d, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.10-7.40 (m, 8H), 7.95-8.05 (m, 2H), 13.00 (bs, 1H); m/z : 466.2.

Método 7

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-(1-(R)-carboxi-2-feniletil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

~~105~~ 105

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(carboximetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 6; 100 mg, 0.215 mmol) se disolvió en DCM (3 ml), seguida por la adición de (*R*)-fenilalanina-*terc*-butil éster clorhidrato (62 mg, 0.258 mmol) y *N*-Metilmorfolina (71 μ l, 0.644 mmol). Se agregó TBTU (83 mg, 0.258 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de producto se extrajo entre DCM (5ml) y agua (3ml), se acidificó a un pH de 2 usando 2M KHSO₄. La fase orgánica se lavó con agua (2x3ml), se agregó NaHCO₃ (5%) a un pH de 9, y se lavó una vez más con agua (2x 3ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se evaporó para producir un aceite incoloro (124 mg). Se confirmó el intermedio *terc*-butil éster. *M/z* 667 (M-H)⁻. Se agregó ácido fórmico (2 ml) al aceite crudo obtenido, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas y se dejó a temperatura ambiente de un día para otro. El disolvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó MeCN y se evaporó. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa en una columna C8. Una gradiente de 20 a 50 % MeCN en 0.1M tampón de acetato de amonio se usó como eluyente. Las fracciones recogidas se concentraron bajo presión reducida para retirar el MeCN y se liofilizaron para producir un sólido blanco (80.3 mg, 61 %). *M/z*: 613.

Método 8

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(*N*-(1-(R)-[*N*-(1-(S)-carboxi-2-hidroxietil)carbamoil]-2-feniletil)carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[*N*-(1-(R)-carboxi-2-feniletil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona (Método 7; 30 mg, 0.049 mmol) y *terc*-butil *O*-(*terc*-butil)-L-serinato clorhidrato (14.9 mg, 0.059 mmol) se agregaron a DCM (1.5 ml). A esta suspensión blanca se

104 106

agregó *N*-metilmorfolina (0.020 ml, 0.15 mmol) seguida por TBTU (18.8 mg, 0.059 mmol). Se agregó más TBTU (4 mg, 0.012 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregaron DCM (3 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se acidificó con 2M KHSO₄ a un pH de 2. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 3 ml). Se agregó NaHCO₃ (5%) hasta un pH de 9. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 3 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Filtración y retiro del disolvente bajo presión reducida produjeron el éster crudo. M/z: 812. Se agregó ácido fórmico (1 ml) al éster, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. La reacción se agitó durante 7 horas a 40°C y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 48 horas. El análisis mostró que el producto obtenido en esta etapa era el formiato del compuesto del título, m/z: 728. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno. El tolueno se evaporó, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml), y se agregaron 6 gotas de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente de un día para otro proporcionando el compuesto del título, el cual se usó sin purificación posterior. M/z: 700.

Método 9

Ácido (4-((2*S*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-((3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi)acético

(3*R*,4*S*)-1-(4-fluorofenil)-3-((3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil)-4-(4-hidroxifenil)azetidin-2-ona (Guangzhong Wu, YeeShing Wong, Xing Chen y Zhixian Ding, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3714; 456 mg, 1.114 mmol) se disolvió en 10 ml MeCN. Se agregó Cs₂CO₃ (400 mg, 1.228 mmol) seguido por bencil bromoacetato (0.21 ml, 1.283 mmol) a 0°C. Se elevó lentamente la temperatura a temperatura de la sala, y la mezcla se agitó de un día para otro, se filtró y se concentró. El residuo se extrajo entre EtOAc/éter dietílico y agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvo el intermedio éster bencílico como un aceite en 619 mg. Se agregaron THF, 30 ml, y aprox. 10% en peso de Pd/C. La

XD 107

mezcla se agitó bajo $H_2(g)$ a 1 atm de presión durante 1.5 horas. Se agregó una espátula adicional de Pd/C, y la mezcla se hidrogenó durante otros 45 minutos. La mezcla se filtró sobre celita. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó usando HPLC preparativa en una columna C8 (50x300mm). Una gradiente de 20% a 40% MeCN en 0.1M tampón de acetato de amonio se usó como fase móvil. La liofilización proporcionó 460 mg de un sólido blanco (88% de rendimiento). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 1.66-1.86 (m, 4H), 3.05-3.12 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 5.28 (brs, 1H), 6.79 (d, 2H), 7.08-7.16 (m, 4H), 7.18-7.33 (m, 6H).

Método 10

Glicil-3-metil-D-valina trifluoroacetato

A una solución calentada a 30°C de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (0.450 g, 2.569 mmol) y *N*-metilmorfolina (1.30 g, 12.84 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agregó TBTU (0.99 g, 3.08 mmol). Luego de 1.5 horas, se agregó *D-terc*-leucina (0.303 g, 2.31 mmol). Pasados 30 minutos, la reacción se extinguió por la adición de agua (1 ml). La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa usando un eluyente de 0-40% CH_3CN en 0.1M tampón NH_4OAc . Se recogieron las fracciones puras y se concentraron. Al residuo se agregaron CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (3 ml). Después de 30 minutos, se obtuvo la conversión completa en el aminoácido correspondiente. La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto deseado (0.359 g, 46%) como un sólido incoloro. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 0.94 (s, 9H), 3.60-3.67 (m, 2H), 4.16 (d, 1H), 7.90-8.00 (m, 3H), 8.47 (d, 1H).

Método 11

Glicil-3-ciclohexil-D-alanina

111 108

N-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (2.0 g, 11.4 mmol) y DIPEA (4.0 g, 31 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (25 ml). Se agregó TBTU (4.1 g, 12.8 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. Se agregó 3-ciclohexil-D-alanina (2.1 g, 12.2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y luego se extrajo con una solución agua/ácido acético (100 ml 5% ácido acético). La capa orgánica se separó y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ácido fórmico (20 ml), y la mezcla se agitó de un día para otro a 40° C. El ácido fórmico se retiró bajo presión reducida. El residuo se lavó con agua (50 ml) y luego se agitó en acetona (25 ml) durante 1 hora a temperatura de la sala. El material sólido se extrajo por filtración y se lavó con acetona (20ml). Se obtuvieron 530 mg (20%) del compuesto del título.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃COOD): 0.8-1.9 (m, 13H), 3.9-4.1 (m, 2H), 4.55-4.65 (m, 1H).

Método 12

***tert*-butil *N*-[(benciloxi)carbonil]glicil-D-valinato**

Una mezcla de *N*-[(benciloxi)carbonil]glicina (2.4g, 11.5 mmol), *tert*-butil D-valinato clorhidrato (2.4 g, 11.4 mmol) y *N*-metilmorfolina (2.53 ml, 22.9 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a temperatura de la sala. Se agregó TBTU (4.79 g, 14.9 mmol), y la mezcla se agitó durante tres días. El disolvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo dos veces con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello usando DCM: EtOAc: acetona 4:1:1 como eluyente para producir 3.92 g (94%) del compuesto del título. NMR (500 MHz, CD₃COOD) 0.88-0.99 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 2.08-2.19 (m, 1H), 3.85 (ABq, 2H), 4.24 (d, 1H), 5.12 (ABq, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H).

Método 13

~~112~~ 109

tert-butil glicil-D-valinato clorhidrato

tert-Butil *N*-[(benciloxi)carbonil]glicil-D-valinato (3.89 g, 10.7 mmol) y Pd en carbón vegetal (5%, 0.3 g) se mezclaron en EtOH (95%, 80 ml) y se agitaron bajo una atmósfera de H₂ durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celita 521, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron MeCN (25 ml) y clorhidrato de piridina (1.25 g, 10.8 mmol). El disolvente se evaporó bajo presión reducida para producir 2.3g (81%) del producto del título. NMR (500 MHz, CD₃COOD) 0.96-1.01 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 2.13-2.23 (m, 1H), 3.76 (AB, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H).

Método 14

Metil glicil-D-valinato clorhidrato

N-Bencilglicina (500 mg, 3.03 mmol) se disolvió en 20ml DCM. Se agregaron DIPEA (1.55 ml, 9.08 mmol) y TBTU (1.17 g, 3.63 mmol), y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se agregó D-valina metil éster clorhidrato (510 mg, 3.03 mmol) durante 5 minutos, y la mezcla se agitó de un día para otro. Se agregó agua (aprox. 10 ml), y la fase acuosa se acidificó a pH 4 usando 0.3 M KHSO₄. La fase orgánica amarilla se lavó con 10ml de agua acidificada (KHSO₄), seguida por agua, se secó y se concentró. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en 50 g SiO₂ usando una gradiente de 20-80% EtOAc en hexano como eluyente. El intermedio (650 mg, 77%) se disolvió en MeOH, y se agregaron 25 mg Pd/C (10 mol %). La solución se hidrogenó a 1 atm de un día para otro. La solución se filtró sobre celita y se concentró. Se agregó MeCN, 10 ml, y la mezcla se calentó hasta aprox. 60°C. Se agregó clorhidrato de piridina (220 mg, 1.86 mmol), y la solución se dejó enfriar lentamente. El disolvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se recrystalizó de 5 ml MeCN. El sólido blanco se extrajo por filtración para proporcionar el compuesto del título en 360 mg (69%). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0.92 (dd, 6H), 2.07-2.19 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 4.37 (d, 1H).

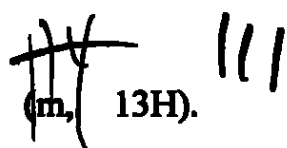
113 110

Ejemplos de Intermedios de Fórmula (VI)**Método 15****1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona**

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-[4-(N-[(R)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil]azetidin-2-ona (Método 1; 25 mg, 0.043 mmol) se disolvió en metanol (0.5 ml). Se agregó NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. Se agregaron dos gotas de ácido acético, y la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa usando tampón MeCN/acetato de amonio (40:60) como eluyente. Luego de secar por congelamiento, se obtuvieron 16 mg (64%) del compuesto del título. El producto se analizó por la técnica LC-MS. M/z: 580.7.

Método 16**1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxicarbonil)-2-(t-butoxi)etil]carbamoil-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil}azetidin-2-ona**

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-((R)-1-{N-[1-(S)-(t-butoxicarbonil)-2-(t-butoxi)etil]carbamoil}-3-metilbutil]carbamoilmetoxi)fenil}azetidin-2-ona (Método 2; 10 mg, 0.0129 mmol) se disolvió en metanol (0.5 ml). Se agregó NaBH₄ (3 mg, 0.079 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura de la sala. La mezcla se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice. El producto se eluyó con DCM/EtOAc (50:50). Se obtuvieron 8 mg (80%) del compuesto del título. NMR (300 MHz): 0.93 (d, 6H), 1.13 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.2-2.35 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.73- 3.77 (m,

1H),. 4.49-4.75 (m, 6H), 6.67 (d, 1H), 6.90-7.32 (m, 13H). 

Método 17

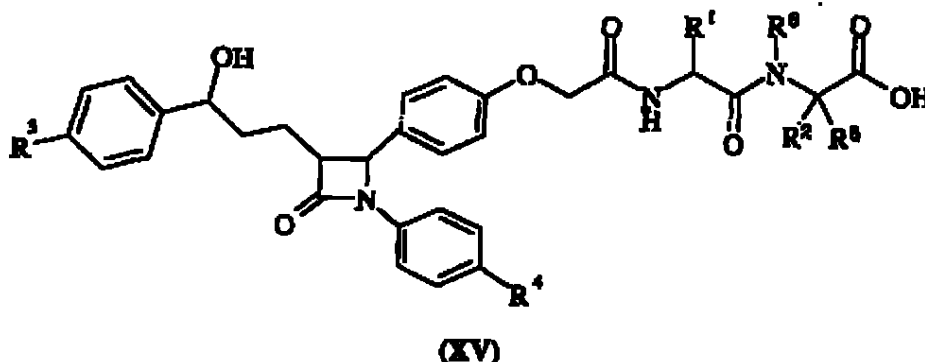
1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(S)-{4-[N-(1-(R)-carboxi-2-feniletil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona

1-(4-Fluorofenil)-3-(R)-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(S)-{4-[N-(1-(R)-carboxi-2-feniletil)carbamoilmetoxi]fenil}azetidin-2-ona (Método 7; 19.8 mg, 0.032 mmol) se disolvió en metanol (1 ml), seguido por la adición de borohidruro de sodio (2.6 mg, 0.069 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó más NaBH₄ (1 mg, 0.026 mmol). Se agregó acetato de amonio (3 mg), y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de destello en gel de sílice (0.5 g) usando 15% MeOH en DCM como eluyente. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en MeCN:agua 1:1. El MeCN se retiró bajo presión reducida, y la solución restante se liofilizó para producir un sólido blanco (10 mg, 50%). M/z: 613 (M-H)⁻.

112

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (XV)



en donde:

R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_1-C_6 alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi ;

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, ciano, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, aril C_{1-6} alcoxi, $(C_1-C_4)_3Si$, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo o aril C_{1-6} alquilS(O) $_a$, en donde a es 0-2; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo, halo, C_{1-6} alcoxi o C_{1-6} alquilS-;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halo o C_{1-6} alcoxi;

R^6 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o aril C_{1-6} alquilo;

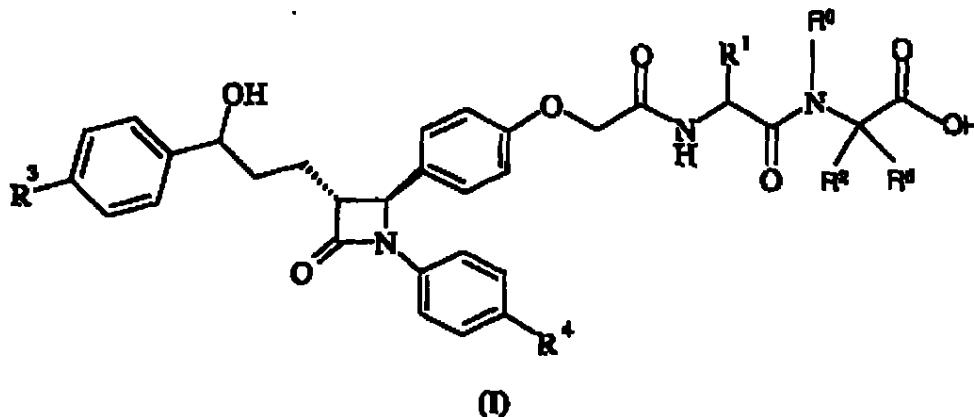
en donde R^5 y R^2 pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en

donde R^6 y R^2 pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono;

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

~~116~~ 113

2. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

R^2 y R^5 son independientemente hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, ciano, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, aril C_{1-6} alcoxi, $(C_1-C_4)_3Si$, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo o aril C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0-2; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo, halo, C_{1-6} alcoxi o C_{1-6} alquilS-;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halo o C_{1-6} alcoxi;

R^6 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o aril C_{1-6} alquilo;

en donde R^5 y R^2 pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en

donde R^6 y R^2 pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono;

HH 1/4

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

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R^1 es hidrógeno, fenilo o un C1-6alquilo ramificado o no ramificado.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R^2 es hidrógeno, un C₁₋₆alquilo ramificado o no ramificado, C₃₋₆cicloalquilo o arilo; en donde dicho C₁₋₆alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, acilamino, C₁₋₆alcoxi, halo o metoxi, C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0-2, C₃₋₆cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por hidroxilo, alquilo, alcoxi o ciano.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R^3 es hidrógeno, halo, metilo o etilo; en donde dicho metilo o etilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más C₁₋₆alcoxi, halo o metoxi.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R^3 es hidrógeno, metilo, cloro, flúor, C₁₋₆alquilS-, o metoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R^4 es hidrógeno o halo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R^4 es cloro o flúor.

11/5

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R^6 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, aril C_{1-6} alquilo o R^6 y R^2 forman un anillo con 3-6 átomos de carbono.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

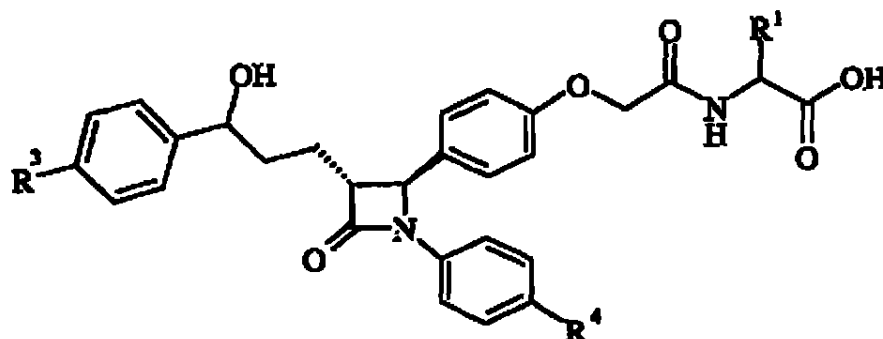
R^1 es hidrógeno;

R^2 es un C_{1-4} alquilo ramificado o no ramificado, sustituido de manera opcional por un C_{3-6} cicloalquilo, alquilS-, arilo sustituido de manera opcional por hidroxilo o ciano, amino, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino o aril C_{1-6} alquilS(O) $_a$, en donde a es 0-2

R^3 y R^4 son halo;

R^5 y R^6 son hidrógeno.

11. Un compuesto de la fórmula (VI):



en donde:

R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_1-C_6 alquilcarbonilamino C_{1-6} alquilS(O) $_a$ en donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi ;

R^2 y R^5 son independientemente hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede

114 116

sustituirse de manera opcional por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carbamilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, aril C_{1-6} alcoxi, $(C_1-C_4)_3Si$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$, aril $C_{1-6}alquilS(O)_a$, en donde a es 0-2; C_{3-6} cicloalquilo o arilo, y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse en forma opcional por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo, halo, C_{1-6} alcoxi o C_{1-6} alquilS-;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halo o C_{1-6} alcoxi;

R^6 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o aril C_{1-6} alquilo;

en donde R^5 y R^2 pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en donde R^6 y R^2 pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono;

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

12. Un método de tratar o prevenir enfermedades hiperlipidémicas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 a un mamífero necesitado de ello.

13. Un método de tratar o prevenir arterioesclerosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 a un mamífero necesitado de ello.

14. Un método para tratar o prevenir enfermedad de Alzheimer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 a un mamífero necesitado de ello.

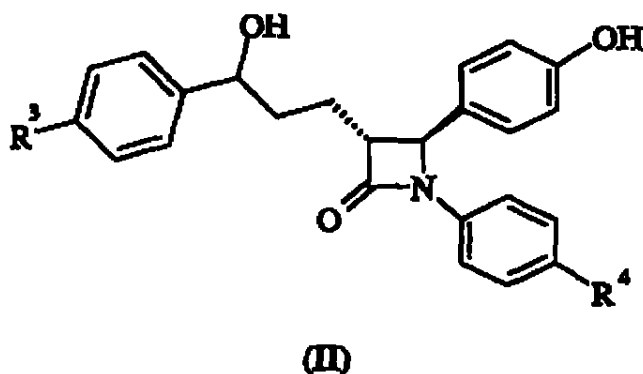
15. Un método para tratar o prevenir tumores asociados con colesterol, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de

acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 a un mamífero necesitado de ello.

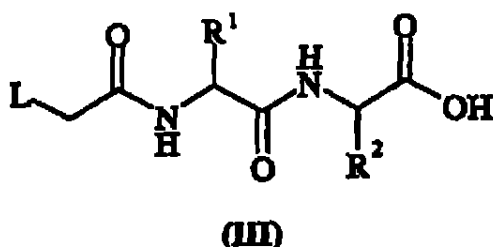
16. Una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

17. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, proceso que (en donde grupos variables, a menos que se especifique otra cosa, son como se define en fórmula (I)) consta de:

Proceso 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

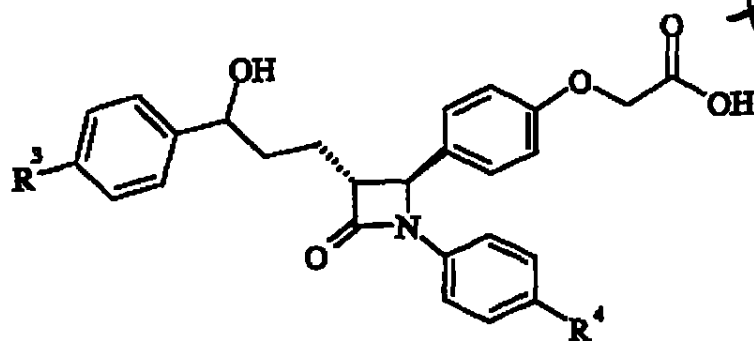


con un compuesto de fórmula (III):



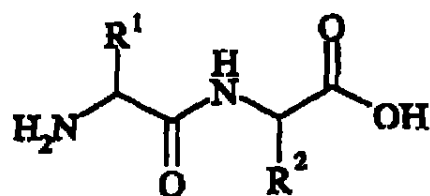
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 2) hacer reaccionar un ácido de fórmula (IV):



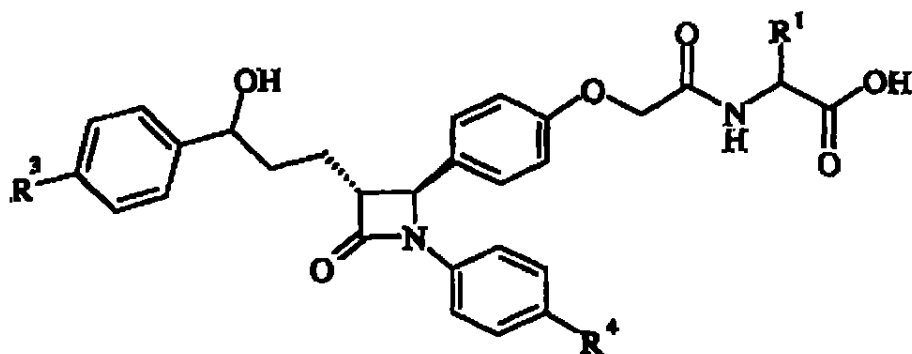
(IV)

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



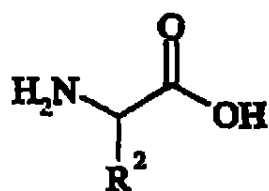
(V)

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



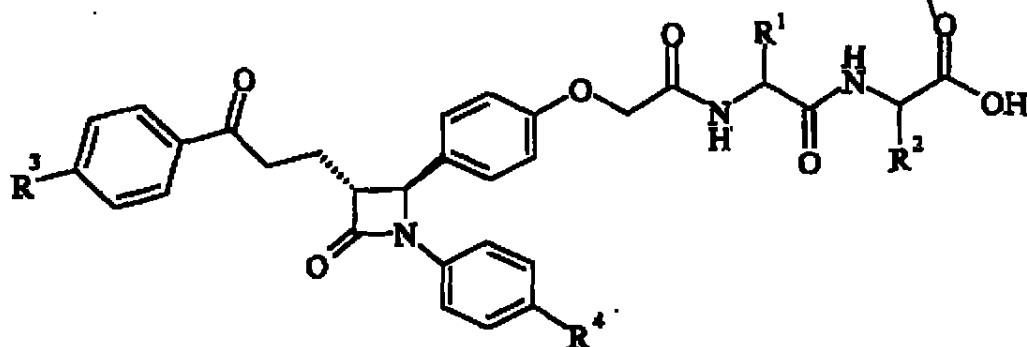
(VI)

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



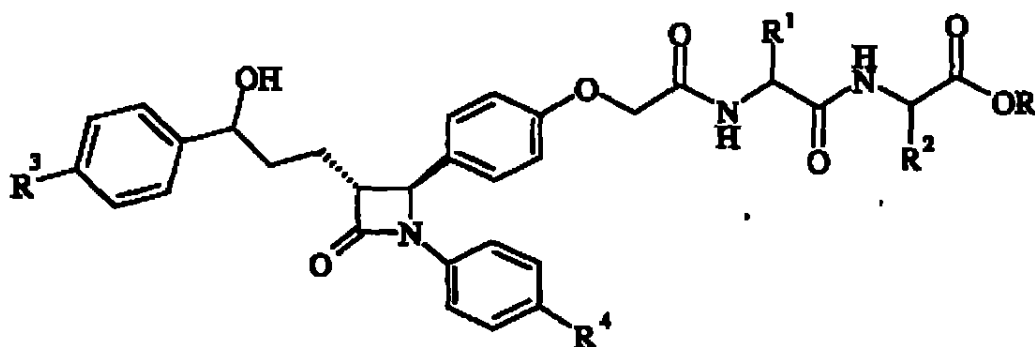
(VII)

Proceso 4): reducir un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

Proceso 5): des-esterificar un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

en donde el grupo C(O)OR es un grupo éster;

y posteriormente, si es necesario o deseable:

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

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

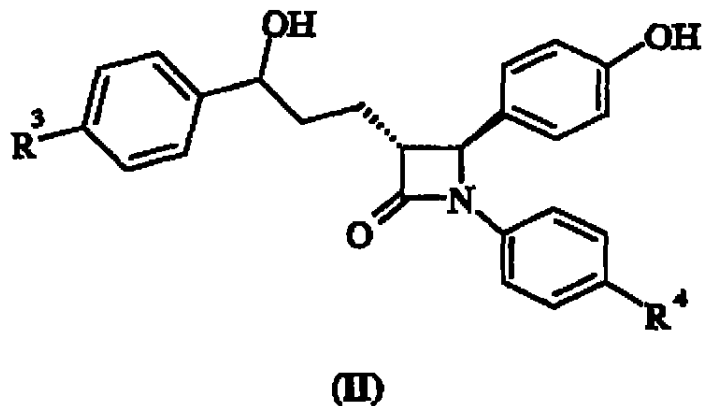
C(O)OR es un grupo éster; valores apropiados para C(O)OR son metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo.

18. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco,

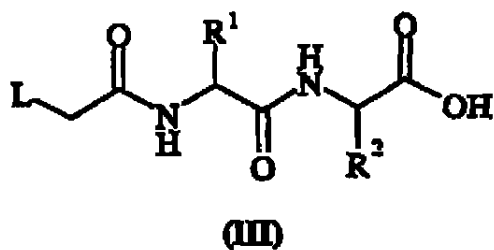
27 120

proceso que (en donde grupos variables, a menos que se especifique otra cosa, son como se define en fórmula (I)) consta de:

Proceso 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

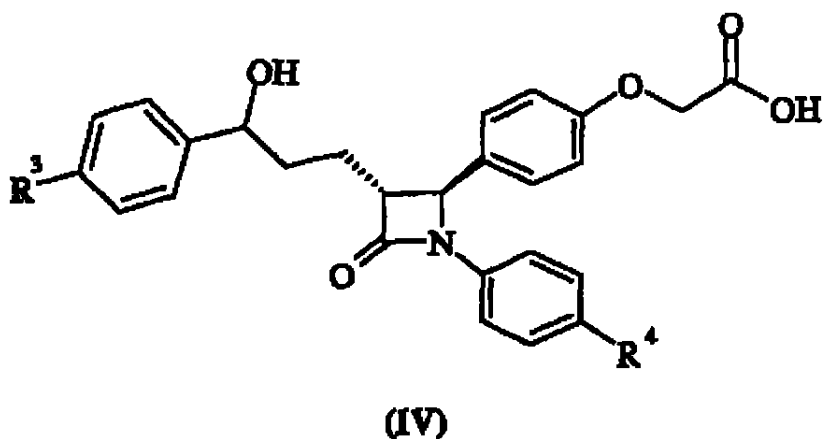


con un compuesto de fórmula (III):



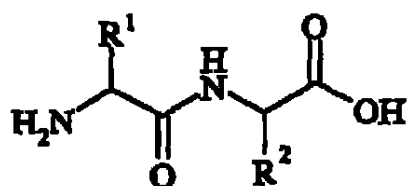
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 2) hacer reaccionar un ácido de fórmula (IV):



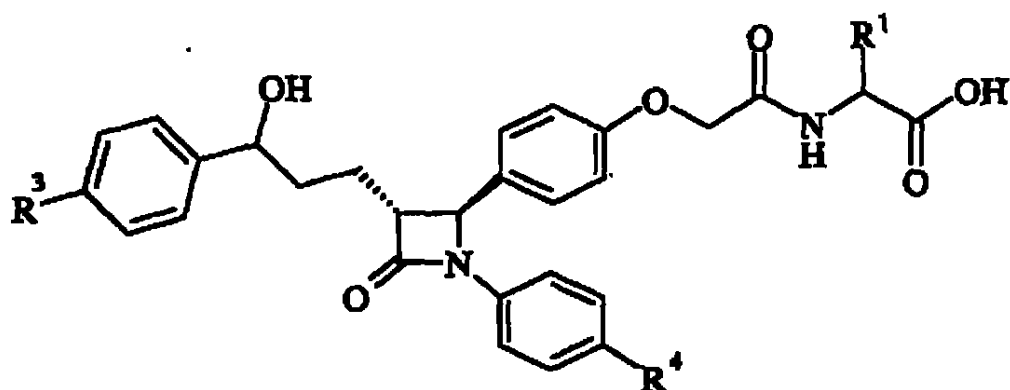
o su derivado activado; con una amina de fórmula (V):

~~121~~ 121



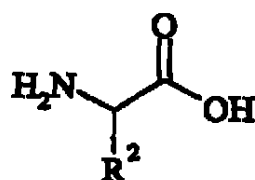
(V)

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



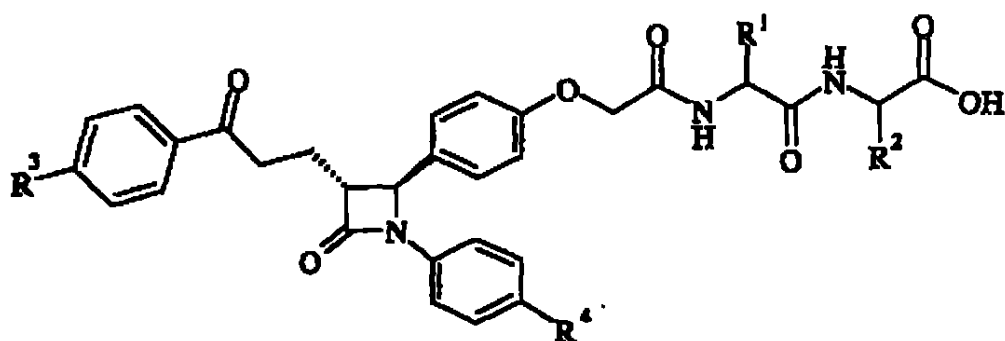
(VI)

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



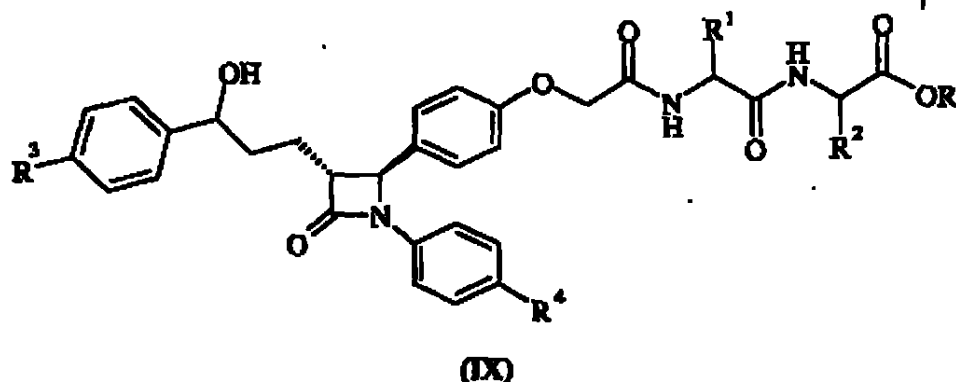
(VII)

Proceso 4) reducir un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

Proceso 5) des-esterificar un compuesto de fórmula (IX):



en donde el grupo C(O)OR es un grupo éster;

y posteriormente, si es necesario o deseable:

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

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

C(O)OR es un grupo éster; valores apropiados para C(O)OR son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo y benciloxycarbonilo.

19. Una combinación de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (XV) con un agonista PPAR alfa y/o gamma.

20. Una combinación de un compuesto de acuerdo con fórmula (I) o (XV) con un inhibidor de HMG Co-A reductasa.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/001369

123

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 205/08, A61K 31/397, A61P 3/06, A61P 9/10, 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)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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.
P,X	WO 2004005247 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED), 15 January 2004 (15.01.2004)	1-20
X	WO 0250060 A1 (AVANTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH), 27 June 2002 (27.06.2002), examples; claims, especially, examples 17 and 19; claim 1	1-20
P,A	WO 2004081002 A1 (SCHERING CORPORATION), 23 Sept 2004 (23.09.2004), examples and claims	1-20

☒ 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

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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

18 March 2005

Date of mailing of the international search report

11-04-2005

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EO

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/001959

124

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.: 12-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12-15 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic methods /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.
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
Information on patent family members

01/03/2005

International application No. ~~2004/001959~~

PCT/SE 2004/001959

125

US	5767115	A	16/06/1998	US	RE37721	E	28/05/2002
				US	5846966	A	08/12/1998
				AT	180249	T	15/06/1999
				AU	681445	B,C	28/08/1997
				AU	7795294	A	10/04/1995
				CA	2172149	C	28/11/2000
				CN	1050830	B,C	29/03/2000
				CN	1131416	A	18/09/1996
				CZ	288861	B	12/09/2001
				CZ	288891	B	12/09/2001
				CZ	9600839	A	14/08/1996
				DE	10399001	I	00/00/0000
				DE	69418613	D,T	30/09/1999
				DK	720599	T	08/11/1999
				EP	0720599	A,B	10/07/1996
				SE	0720599	T3	
				ES	2132432	T	16/08/1999
				FI	110321	B	00/00/0000
				FI	961300	A	21/03/1996
				GR	3030312	T	30/09/1999
				HU	73852	A	30/09/1996
				HU	221185	B	28/08/2002
				HU	9600697	D	00/00/0000
				IL	110956	A	11/01/2001
				JP	2803908	B	24/09/1998
				JP	8509989	T	22/10/1996
				KR	186853	B	01/05/1999
				LU	91050	A	12/10/2004
				MA	23332	A	00/00/0000
				NL	300132	I	01/10/2003
				NO	305902	B	16/08/1999
				NO	961133	A	20/03/1996
				NZ	274041	A	19/12/1997
				PL	182617	B	28/02/2002
				PL	313589	A	08/07/1996
				RU	2138480	C	27/09/1999
				SG	46208	A	20/02/1998
				SK	35596	A	05/02/1997
				SK	281067	B	07/11/2000
				TW	427974	B	00/00/0000
				US	5631365	A	20/05/1997
				WO	9508532	A	30/03/1995
				ZA	9407086	A	14/03/1995

101342-1 WO

1/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

+24

126

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 0002.163)
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	101342-1 WO
I	Title of invention	DIPHENYLAZETIDINONE DERIVATES II
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)	ALEXFALK, Susanne
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)

III-2	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-2-1	This person is	US only
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DAHLSTRÖM, Mikael
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	FI
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-3-1	This person is	US only
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HUMEGHAN, Fana
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-4-1	This person is	US only
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	KARLSSON, Staffan
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
III-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor
III-5-1	This person is	US only
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	LEMOUËLL, Malin
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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

7/ 128

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)	LINDQVIST, Ann-Margret
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
II-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	SKJÄRET, Tore
III-7-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-7-6	State of nationality	NO
III-7-7	State of residence	SE
II-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	STARKE, Ingemar
III-8-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-8-6	State of nationality	SE
III-8-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

132
129

V	DESIGNATIONS		
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(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	23 December 2003 (23.12.2003)	
VI-1-2	Number	0329778.5	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	59	-
IX-3	Claims	10	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	75	

137 130

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

	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 5069/04	-
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(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

131

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

**4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo**

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 10.5.2006

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 1834

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Susanne ALENFALK, Mikael DAHLSTRÖM, Fana
HUNEGNAW, Staffan KARLSSON, Malin
LEMURELL, Ann-Margret LINDQVIST, Tore
SKJÄRET, Ingemar STARKE

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden
(same address for all inventors)

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

DIPHENYL AZETIDINONE DERIVATES PROCESSING CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORY
ACTIVITY

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

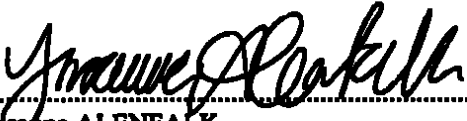
AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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


.....
Susanne ALENFALK


.....
Fana HUNEGNAW


.....
Malin LEMURELL


.....
Tore SKJÄRET

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

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

organizada y existente de conformidad con la leyes de

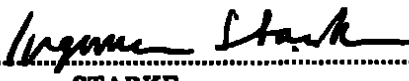
domiciliada en

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


.....
Mikael DAHLSTRÖM


.....
Staffan KARLSSON


.....
Ann-Margret LINDQVIST


.....
Ingemar STARKE



101342
Colombia

131
132

Yo, la suscrita, Anne-Marie Bonde, Notario Publico en Estocolmo, Suecia, certifica que
SUSANNE ALENFALK, FANA HUNEGNAW, MALIN LEMURELL,
TORE SKJÅRET, MIKAEL DAHLSTRÖM, STAFFAN KARLSSON,
ANN-MARGRET LINDQVIST y INGEMAR STARKE
han ortogado y firmado el documento que antecede.

Derechos 550:-

Estocolmo, 2006-05-10

Coronas

De oficio:



136
133

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN LA APOSTILLA DEL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: SUSANNE ALENFALK, MIKAEL DAHLSTRÖM, FANA HUNEGNAW, STAFFAN KARLSSON, MALIN LEMURELL, ANN-MARGRET LINDQVIST, TORE SKJÄRET, INGEMAR STARKE, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

BJÖRN SANDIN
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: SUSANNE ALENFALK, MIKAEL DAHLSTRÖM, FANA HUNEGNAW, STAFFAN KARLSSON, MALIN LEMURELL, ANN-MARGRET LINDQVIST, TORE SKJÄRET, INGEMAR STARKE A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATT RNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-131-3odertalje, 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 desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren 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 desistirse, 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

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 vegetable 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.

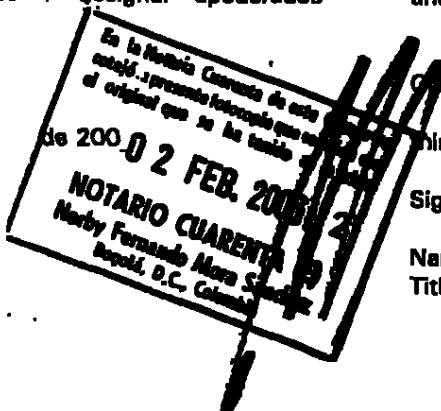
Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

England 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director, IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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.

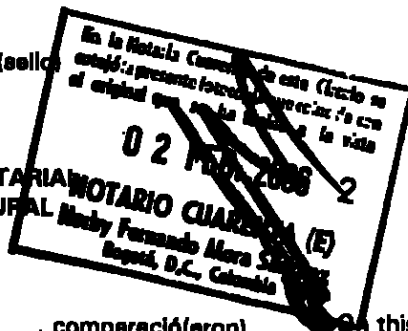
El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

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.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

KEVIN BELL
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
AITRAZENERA 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.

137
135

2

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/le 17 February 2004

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

8. Number/sous No **G348987**

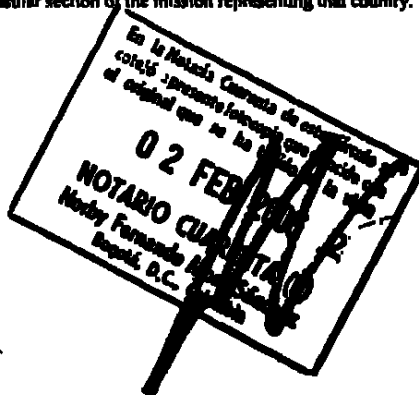
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Ireland



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.



136

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

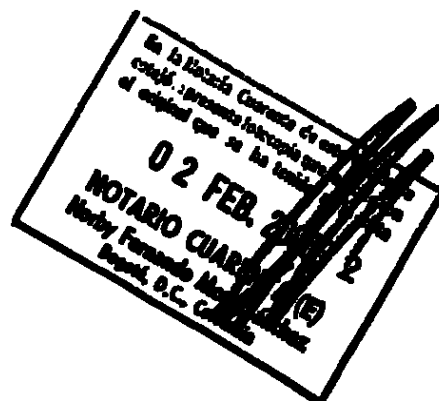
8. No. G348987

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.





ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

HD 137
GAVIRI A

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9995
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.				NOTARIA 32.			

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

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Fraguación de muerte			
Lugar de que profiere la sentencia		Fecha de la sentencia	
-----		Año Mes Día	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización judicial ☐	Certificado Médico ☒	ANDRES DIAZ CAMPOS.- R. M. No. 79982662	

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

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documento de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción		Notario y firma del notario que autoriza	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA DUQUE RESTREPO NOTARIA

PADRES: ALFON SO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS
MERCEDES DUQUE.		

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

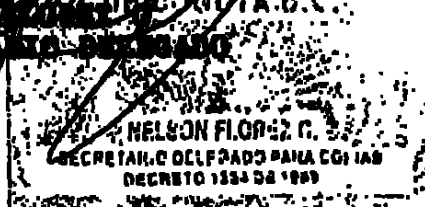
Germán Eleazar Moreno L.
Notario

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: 556224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NOTARIA 32 DEL CIRCULO
DE BOGOTA D.C.
SECRETARIO DELEGADO





138

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 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 un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fernando B
Firma Responsable

Fecha 21 - JUN - 6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

129

Folio 142

2020
Bogotá D.C.,

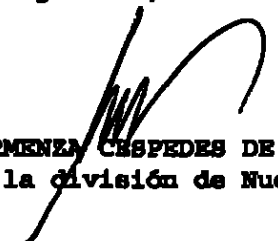
Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	06 60216
	Solicitud internacional	PCT/SE2004/001959
	Fecha inicio fase nacional	23/07/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1722
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

02 NOV. 2006


ALIX CARMENES CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

adpall

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-060216

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 573

DE FECHA 28 DE FEBRERO DEL 2007, EL TERMINO HABIL SEÑALADO

POR LA LEY EXPIRA EL 30 DE MAYO DEL 2007

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ _ _

NO _ _ _

Bogotá D.C., Junio de 2007