



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-87518

21 EXPEDIENTE No.

54 TÍTULO

DERIVADO DE CUMARINA Y USO DEL MISMO

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO

CHUO-KU, OSAKA, JAPON

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D. C.,

SS


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

PRESENTACIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-087518- -00000-0000

Fec: 2006-09-01 17:13:10 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTEYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act 411 PRESENTACION

Folios: 295

acción

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

02/10/06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED**

sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón

Dirección: 1,1Doshomachi 4-Chome,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka
Japón

Domicilio: Chuo-ku, Osaka
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 38 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Shogo MAURI**
c/o Takeda Pharmaceutical Company
Limited

17-85 Jusohonmachi 2-chome

Yodogawa-ku, Osaka-shi

Osaka

Japón

3. **Hiroyuki TAWADA**
11-1 Miyonokawara 1-chome
Takatsuki-shi
Osaka
Japón

2. **Masaki OGINO**

c/o Takeda Pharmaceutical Company
Ltd.

Jusohonmachi 2-chome

Yodogawa-ku, Osaka-shi

Osaka

Japón

4. **Osamu YABE**

c/o Takeda Pharmaceutical Company
Ltd.

17-85 Jusohonmachi 2-chome

Yodogawa-ku, Osaka-shi

Osaka

Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2005/003838

Fecha: 1 de marzo de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/082879 A1

Fecha: 9 de septiembre de 2005

6

Título (54)

Fenil Cromon-fenilacetamidas

DERIVADO DE CUMARINA Y USO DEL MISMO

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 311/06

A 61K 31/352 A 61P 9/10 // 25/26

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha

2 de marzo de 2004

(31) Número de Solicitud

2004-057920

9

Comprobante de pago No.: 08-65.938Fecha: 28 de agosto de 2008

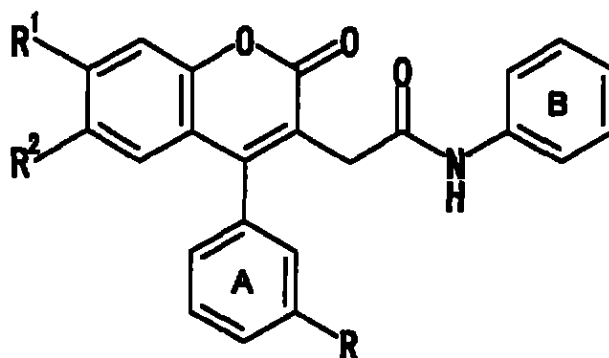
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ 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: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA : 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

A

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2005/082879 A1**
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

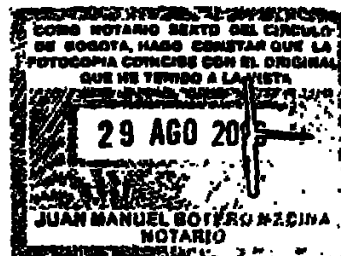
14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken up by the principal, the first or second alternate, or the third alternate, for its exercise will suffice. The exercise of the first, second or third alternate in their turn shall be sufficient.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys-at-law before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit



promueven. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, deslizar, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

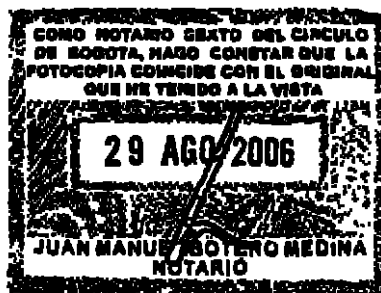
Signature

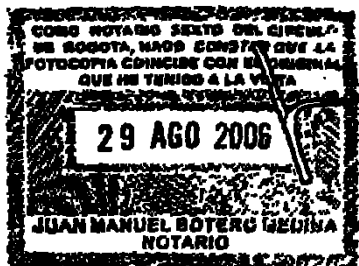
Executive Director

Member of the Board, General Manager,

Intellectual Property Dept.

Authorized Signing Officer







APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Kiyoomi FUJITA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Kiyoomi FUJITA, Notary Public**

Certified

5. at Osaka

6.

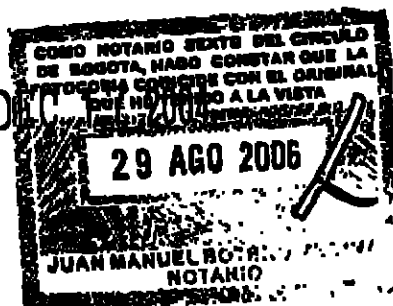
7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. **04149**

9. Seal/stamp:



10. Signature:



Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

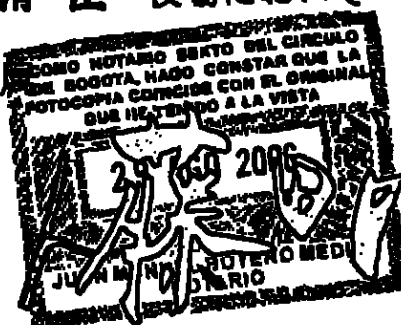
平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田 清 臣 役場において

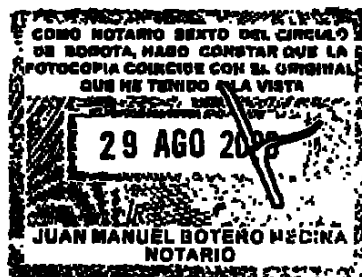
大阪法務局所

公 証 人



秋元浩





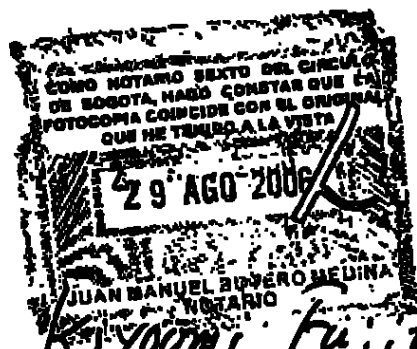


REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.



Kiyomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

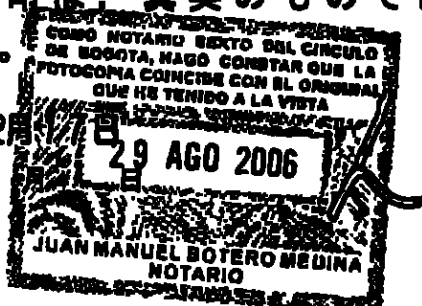
藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登録 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 14 日
平成 年 月 日



大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HOMMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX : (06) 6944-6248 TEL : (06) 6944-6411
URL : <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

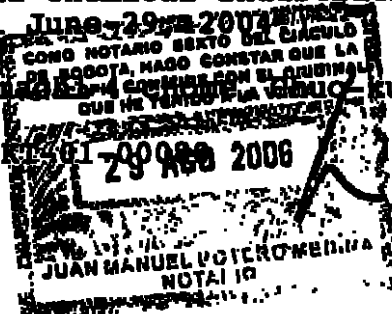
This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004)

Address: 1-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: K1401-00089 2006



The Osaka Chamber of Commerce & Industry

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A #009149

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

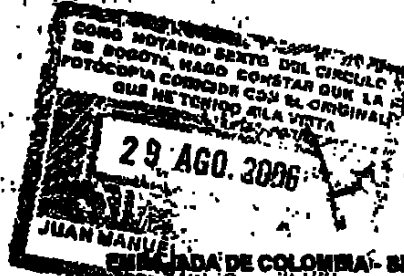
2005 FEB -14 A 12:33

Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el
presente documento, es la persona legalmente facultada para
representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE
COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el
documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra
para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad
alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derechos: US\$23.00

RAFAEL RICARDO OROZCO
Segundo Secretario

42
12

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los Doctores **EMILIO FERRERO**, tpa. 31929; **GONZALO PERDOMO**, tpa. 831; **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**, tpa. 23555; y **GERMÁN CAVELIER**, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

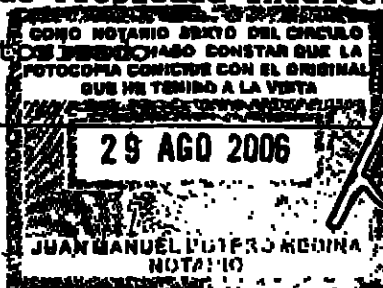
Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.

Director Ejecutivo

Miembro de la Junta, Gerente General,

Departamento de Propiedad Intelectual

Signatario Auténtico



REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

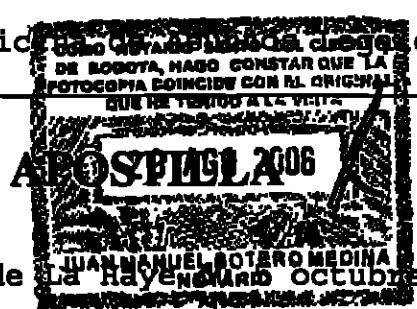
Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio



(Convention de La Haya, 5 de Octubre 1961)

1. País: JAPÓN
Este documento público
2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA
3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

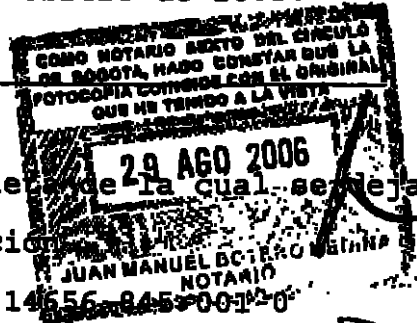
Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

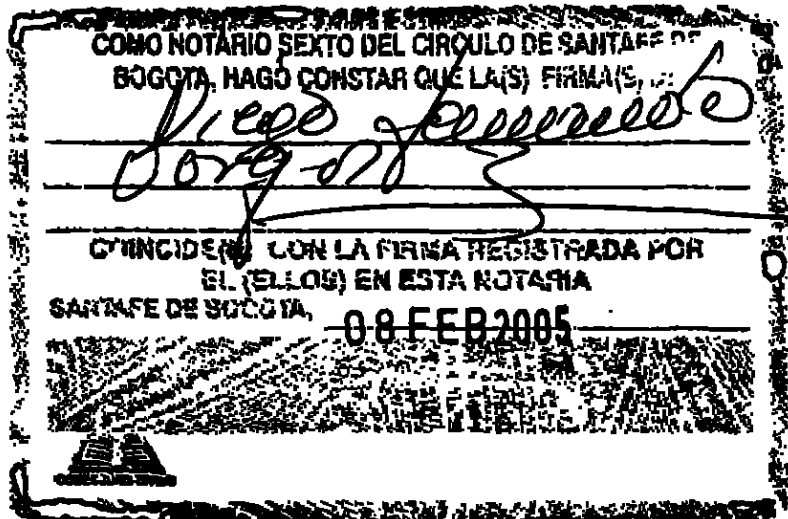
Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0



Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

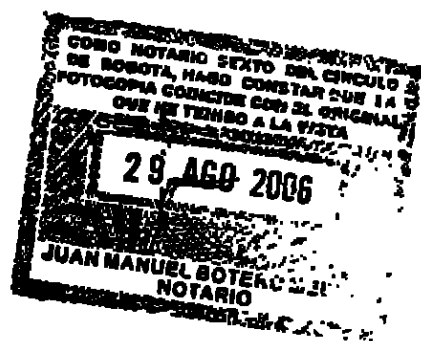
1003
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

Diego Ferrer
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE PEGA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Certificado

5. en Osaka 6. DIC 17 DE 2004
7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 04149

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

9. Sello/estampilla

10. Firma:



Firma Ilegible

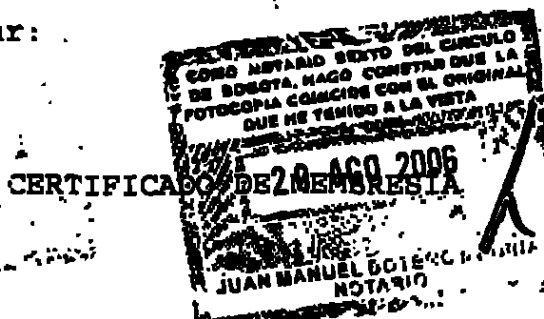
Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HONMACHIASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
FAX: (06) 6344-6248 TEL: 6344-6413 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:



El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Diego Botero Medina

08 FEB 2005

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA SANTA FE DE BOGOTA, 08 FEB 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB - 8 P 2:39

ucs
OFICE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

3133911

Diego Botero Medina
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 AGO 2006

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ABOGADOS

EDIFICIO 818KI

CARRERA 4a N° 72-36

BOGOTÁ, D. C. - COLOMBIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

—D

domiciliado(s) en

—D

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

Derivado de cumarina y uso

del mismo

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(amos), sin
limitación, a favor de la sociedad

Takeda Pharmaceutical Company Limited

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japan

domiciliada en

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la ciudad
compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Shogo MARUI Masaki OGINO

Hiroyuki TAWADA and Osamu YABE

of c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka
Japan (1st, 2nd and 4th inventor); 11-1, Miyamatsuyama 1-chome,
Takatsuki-shi, Osaka Japan (3rd inventor)

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

COUMARIN DERIVATIVE AND USE THEREOF

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

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

Dado y firmado hoy/ Given and signed this

25th day of July, 2006

en/in Osaka, Japan

Firma

Shogo Marui
Shogo MARUI

Hiroyuki Tawada
Hiroyuki TAWADA

Masaki Ogino
Masaki OGINO

Osamu Yabe
Osamu YABE

Signature



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

This public document

2. has been signed by **Masaharu KEMMA**

3. acting in the capacity of **Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau**

4. bears the seal/stamp of **Masaharu KEMMA, Notary Public**

Certified

5. at **Osaka**

6. **JUL. 26, 2006**

7. by the **Ministry of Foreign Affairs**

8. No. **3043**

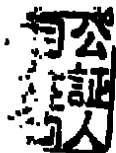
9. Seal/stamp:



10. Signature:

Toshitsuko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成18年 第 320 号

囑託人 圓井 省吾、荻野 正樹 および 矢部 治 は、本職の面前でこの証書に署名した。

また、囑託人 多和田 紘之 の 代理人 高島靖昌は、本職の面前でこの証書にある囑託人の署名を自認した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 18 年 7 月 25 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（肥後橋TSビル内）

公証人 見 満 正 治 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

見満正治



18
19

REGISTER NUMBER 320 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and that the signatures appearing on the same are the true signatures of Messrs. Shogo MARUI, Masaki OGINO and Osamu YABE.

And, I hereby certify that the signature of this document applied for has been approved by Mr. Yasumasa TAKASHIMA in my presence to be the true signature of Mr. Hiroyuki TAWADA.

Dated this 25th day of July, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.



Masaharu KEMMA

Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



19
20

總 第 2648 号

証 明

大阪法務局所属公証人 見 満 正 治

平成 18 年 7 月 25 日 付

平成 18 年 登簿 第 20 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 18 年 7 月 26 日
平成 年 月 日

大阪法務局長 山 垣 清 正



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06. 7. 26

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

Libro de registro 2006 No.320

Certifico que el presente documento fue firmado ante el suscrito, y que las firmas que aparecen allí son de señores Shogo Marui, Masaki Ogino y Osamu Yabe.

Y tambien certifico que la firma del Sr.Hiroyuki Tawada en este documento fue reconocida como legitimo en mi presencia por su delegado , Sr. Yasumasa Takeshima.

**Julio 25, 2006 En el despacho notarial
Higobashi TS Bldg, 1-10-8, Edobori, Nishi-Ku, Osaka-Shi
Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Masaharu Kemma-firma y sello-**

CERTIFICACION

SO No.2648

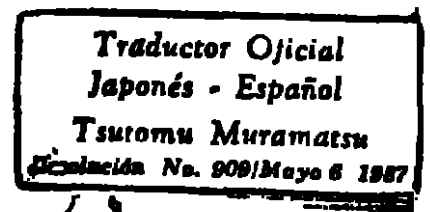
**Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Masaharu Kemma**

Julio 25, 2006 Libro de registro 2006 No.320

Certifico que la adjudicación de la presente fue efectuada por el notario en ejercicio de su facultad vigente, y su sello estampado es tambien legitimo.

**Julio 28,2006
Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Osaka
Kiyomasa Yamagaki -sello oficial-**

**La presente traducción oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE
No.3048 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha de
Julio 26, 2006**



22

TRADUCCIÓN OFICIAL No.06.335 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980 (Se traduce un documento de Cesión escrita en inglés, con Apostilla No.3043)

374 CESION DE INVENTORES A FAVOR DE

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, sociedad constituida y existente según las leyes de Japón, domiciliada en 1-1 Doshomachi 4-chome, Chuoku Osaka-shi, Osaka, Japón, de toda la propiedad y derechos inherentes a dicha invención para que la cesionaria obtenga la correspondiente patente de invención en la República de Colombia.

Yo, nosotros Shogo MARUI, Masaki OGINO, Hiroyuki TAWADA y Osamu YABE, los únicos inventores de la invención titulada : DERIVADO DE CUMARINA Y USO DEL MISMO.

Dado y firmado hoy 25 de Julio, 2006 En Osaka, Japón

Firmas:

(Firmado) Shogo MARUI

(Firmado) Masaki OGINO

(Firmado) Hiroyuki TAWADA

(Firmado) Osamu YABE

©.Cavelier Abogados

WPPOODE01-374

(A continuación se encuentran varios documentos en idioma japonés)

2006 JUL 17 12:00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

OFICINA DE LEGALIZACIONES
SECRETARÍA DE ESTADO D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 06.335
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

22
23

CERTIFICADO. Por el presente certifico que la adjunta Certificación Notarial ha sido suscrita por Notario Público, debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, J apón y que el Sello Oficial que aparece en él es auténtico.

Fecha 06.7.26

Director de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka

REGISTRO NUMERO 320/2006

Por el presente certifico que este documento fue suscrito ante mi personalmente, y que las firmas que aparecen en él son las firmas de los Señores Shogo MARUI, Masaki OGINO y Osamu YABE.

Y, por el presente certifico que la firma en este documento ha sido aprobada por el Sr. Yasumasa TAKASHIMA en mi presencia por ser la firma verdadera del Señor Hiroyuki TAWADA ,

Fechado hoy día 25 de Julio, 2006

10-8, Edobori 1-chome,

Nishi-ku, Osaka, Japón

(Frmado) **MASAHARU KEMMA**

Notario Público, Adjunto a la Oficina

De Asuntos Legales de Osaka.

APOSTILLA

(Convención de LaHaya del 5 de Octubre de 1991)

1. País: JAPON

Este documento público

TRADUCCION OFICIAL No. 26-335
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
REL. No. 320 DEL MIN. DE JUSTICIA

2. ha sido suscrito por Masaharu KEMMA Notario Público de Osaka,
Oficina de Asuntos Legales
3. obrando en calidad de Notario Público de Osaka
4. lleva el sello/estampilla de Masaharu KEMMA, Notario Público

Certificada

5. en Osaka
6. Julio 26, 2006
7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. No. 3043
9. SELLO/ESTAMPILLA (del Ministerio de Relaciones Exteriores)

10. Firma (Firmado) por Toshihiko TANAKI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

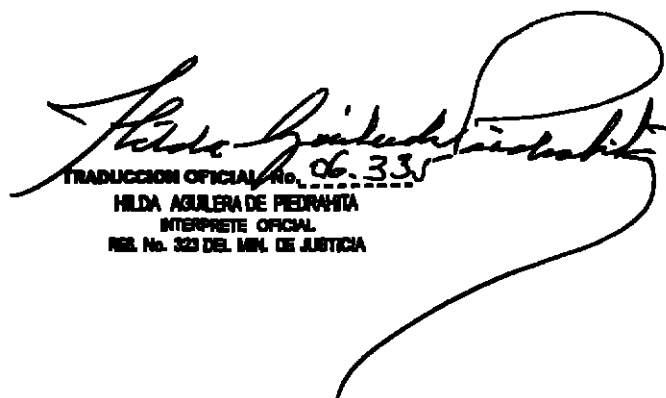
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 AÑO
LEY DE LEGALIZACIÓN
SANTO DE BOGOTÁ

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la que se deja copia en los archivos
de esta oficina y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento
original.
Bogotá, 26 de Agosto, 2006.

Carácter 2,175 Colo-14656-841-013-9

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

32133
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE


TRADUCCION OFICIAL No. 06.33
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHÍTA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

24
25

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 September 2005 (09.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/082879 A1

(51) International Patent Classification: C07D 311/06,
A61K 31/352, A61P 9/10, 25/28

Limited, 17-85, Jusohomachi 2-chome, Yodogawa-ku,
Osaka-shi, Osaka, 5328686 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/JP2005/003838

(74) Agents: KAWAMIYA, Osamu et al.; AOYAMA & PART-
NERS, IMP Building, 3-7,, Shimomi 1-chome,, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 540-0001 (JP).

(22) International Filing Date: 1 March 2005 (01.03.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2004-057930 2 March 2004 (02.03.2004) JP

(71) Applicant (for all designated States except US): TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP/JP);
1-1, Doshomachi 4-Chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka,
5410045 (JP).

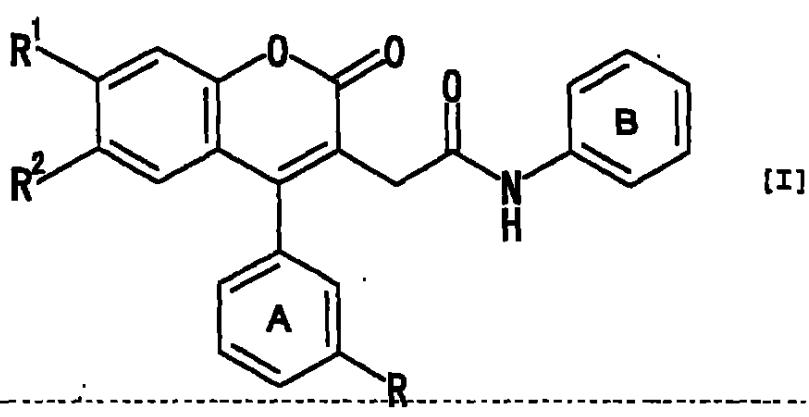
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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): MARUI, Shogo
[JP/JP]; c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited,
17-85, Jusohomachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi,
Osaka, 5328686 (JP). OGINO, Masaki [JP/JP]; c/o Takeda
Pharmaceutical Company Limited, 17-85, Jusohomachi
2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, 5328686
(JP). TAWADA, Hiroyuki [JP/JP]; 11-1, Miyanoakawara
1-chome, Takatsuki-shi, Osaka, 5691032 (JP). YABE,
Osamu [JP/JP]; c/o Takeda Pharmaceutical Company

Published:
— with international search report

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

(54) Title: COUMARIN DERIVATIVE AND USE THEREOF



(57) Abstract: The present invention relates to an alkaline earth metal salt or an organic amine salt of a compound represented by the formula [I]: wherein R¹ and R² are each a hydrogen atom, a halogen atom, or an optionally substituted linear hydrocarbon group; ring A is an optionally further substituted benzene ring; B is an optionally substituted benzene ring; R is a carboxyl group or a linear hydrocarbon group substituted with a carboxyl group and the like.

WO 2005/082879 A1

COUMARIN DERIVATIVE AND USE THEREOF

Technical Field

The present invention relates to a novel coumarin
5 derivative having lipid-rich plaque regressing activity
and/or acyl coenzyme A cholesterol acyl transferase (ACAT)
inhibitory activity, which have superior properties as a
medicament for preventing or treating coronary syndrome
such as myocardial infarction, unstable angina and the like,
10 peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral
infarction, cerebral apoplexy, arteriosclerosis,
atherosclerosis, Alzheimer's disease, or the like.

Background Art

15 Coronary syndrome (for example, unstable angina,
myocardial infarction, ischemic sudden death and the like)
is caused by rupture of a coronary artery plaque (atheroma)
followed by formation of a thrombus and the resultant
occlusion of the lumen of a coronary artery. Peripheral
20 artery occlusion is caused by rupture of an artery plaque
(atheroma) followed by formation of a thrombus and the
resultant occlusion of the lumen of a peripheral artery.
These diseases are related closely to the characteristics
of a plaque, and a lipid-rich plaque formed by accumulation
25 of a macrophage retaining lipids such as cholesterol

extensively onto the inner wall of a blood vessel is believed to cause coronary syndrome and peripheral artery occlusion. A lipid-rich plaque formed at carotid artery or intracerebral vessel is believed to cause cerebral apoplexy or cerebral infarction. Accordingly, regression and removal of a lipid-rich plaque are very important for preventing or treating coronary syndrome such as myocardial infarction and unstable angina as well as peripheral artery occlusion, cerebral apoplexy, or cerebral infarction. Also, since a lipid-rich plaque is observed in a human whose blood cholesterol level is not high and a lipid-rich plaque once formed is difficult to be removed, an agent capable of regressing such a lipid-rich plaque efficiently has been desired.

Before now, it is known that coumarin derivatives of a particular structure have lipid-rich plaque regressing activity and/or ACAT inhibitory activity, and are useful for preventing or treating coronary syndrome and the like (WO02/06264 and WO03/059900).

Disclosure of Invention

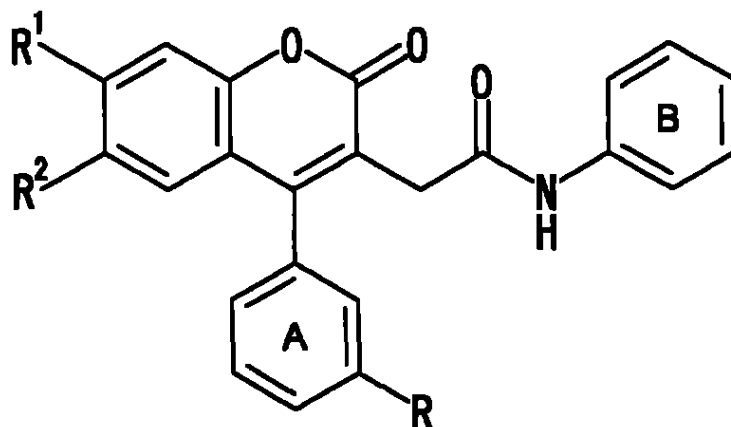
The present invention aims at providing novel compounds which are clinically further useful as a medicament for preventing or treating coronary syndrome such as myocardial infarction and unstable angina, as well

as peripheral artery occlusion, cerebral apoplexy, or cerebral infarction.

The present inventors found that novel salts of coumarin derivatives having a particular structure possess
5 unexpectedly excellent properties (for example, physicochemical properties such as crystallizability, stability and the like) as well as oral absorbability, regress lipid-rich plaque potently in vivo, and can be extremely superior compounds clinically as an agent for
10 preventing or treating coronary syndrome such as myocardial infarction and unstable angina, as well as peripheral artery occlusion, cerebral apoplexy, cerebral infarction or the like, which resulted in completion of the present invention.

15 That is, the present invention relates to:

(1) an alkaline earth metal salt or an organic amine salt of a compound represented by the formula [I]:



wherein R¹ and R² are each a hydrogen atom, a halogen atom,

or an optionally substituted linear hydrocarbon group; ring A is an optionally further substituted benzene ring; ring B is an optionally substituted benzene ring; R is a carboxyl group or a linear hydrocarbon group substituted with a carboxyl group;

(2) the compound according to the above (1), which is a hydrate;

(3) the compound according to the above (1), wherein R^1 and R^2 are each a halogen atom or an optionally substituted C_{1-7} alkyl group;

(4) the compound according to the above (1), wherein ring B is a benzene ring which is substituted with a halogenated alkyl group and/or a halogen atom;

(5) the compound according to the above (1), wherein R is a group represented by the formula $-(CH_2)_n-R'$ wherein R' is an carboxyl group and n is an integer of 0 to 6;

(6) the compound according to the above (1), wherein R is a group represented by the formula $-(CH=CH)_n-R'$ wherein R' is a carboxyl group and n is an integer of 1 to 3;

(7) the compound according to the above (1), which is an alkaline earth metal salt;

(8) the compound according to the above (7), wherein the alkaline earth metal salt is a calcium salt;

(9) the compound according to the above (1), which is an organic amine salt;

(10) the compound according to the above (9), wherein the organic amine salt is a primary amine salt;

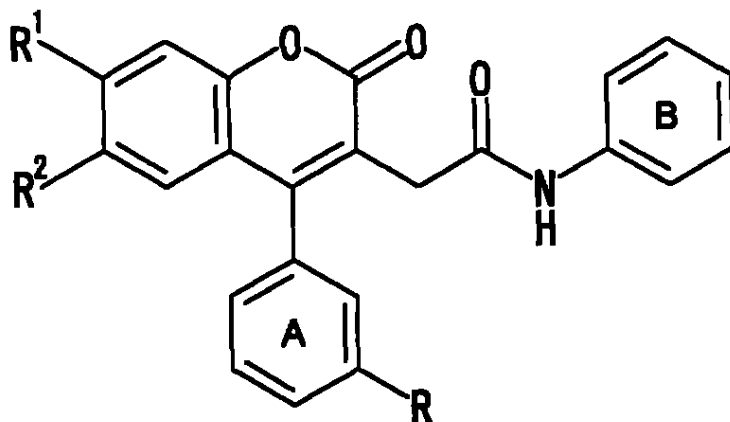
(11) the compound according to the above (10), wherein the primary amine salt is a tris(hydroxymethyl)methylamine salt;

(12) a compound selected from the group consisting of monocalcium bis((2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate), (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate

tris(hydroxymethyl)methylamine salt, (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate

diethanolamine salt, monocalcium bis(3-[3-[6-chloro-3-(2-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]propionate) and monocalcium bis(4-[3-[7-chloro-3-(2-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]butanoate), or a hydrate thereof;

(13) a process for producing an alkaline earth metal salt of a compound represented by the formula [I]:



wherein each symbol is as defined above, which comprises reacting a compound represented by the formula [I] with an alkaline earth metal hydroxide or an alkaline earth metal hydride, or reacting an alkaline metal salt of a compound represented by the formula [I] with an alkaline earth metal halide;

(14) a crystal of the compound according to the above (1);

(15) a medicament comprising the compound according to the above (1) or a crystal thereof;

(16) the medicament according to the above (15), which is an oral preparation;

(17) the medicament according to the above (15), which is a lipid-rich plaque regressing agent or an ACAT inhibitor;

(18) the medicament according to the above (15), which is a prophylactic or therapeutic agent against coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery restenosis after PTCA or stent placement, peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction, cerebral

apoplexy, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome or metabolic syndrome, or an agent for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion;

5 (19) the agent for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion according to the above (18), which is combined with a HMG-CoA reductase inhibitor;

10 (20) a method for regressing a lipid-rich plaque or inhibiting ACAT in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound according to the above (1) to the mammal;

(21) a method for preventing or treating coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery restenosis after PTCA or stent placement, peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction, cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome or metabolic syndrome, or regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound according to the above (1) to the mammal;

(22) the method for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion according to the above (21), which comprises

administering the compound according to the above (1) in combination with a HMG-CoA reductase inhibitor;

(23) use of the compound according to the above (1) for production of a lipid-rich plaque regressing agent or an
5 ACAT inhibitor;

(24) use of the compound according to the above (1) for production of a prophylactic or therapeutic agent against coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery restenosis after PTCA or stent placement,
10 peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction, cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome or metabolic syndrome, or an agent for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion;

(25) the use of the compound according to the above (1) for production of an agent for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion according to the above (24), which
15 is combined with a HMG-CoA reductase inhibitor; and the like.
20

Brief Description of Drawings

Fig. 1 is the X-ray powder diffraction pattern of the crystals obtained by Example 1.

25 Fig. 2 is the X-ray powder diffraction pattern of the

crystals obtained by Example 2.

Fig. 3 is the X-ray powder diffraction pattern of the crystals obtained by Example 3.

5 Detailed Description of the Invention

In the formula [I], R^1 and R^2 are each a hydrogen atom, a halogen atom, or an optionally substituted linear hydrocarbon group.

As the "linear hydrocarbon group" of the "optionally substituted linear hydrocarbon group" represented by R^1 and R^2 , for example, an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group and the like are used. Alternatively, a group in which two or three of carbon-carbon bonds of an alkyl group are converted into double bonds, such as an alkadienyl group or an alkatrienyl group may be used.

As the alkyl group, for example, a linear or branched alkyl group having 1 to 7 carbon atoms is used and, preferably, for example, a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl is used.

As the alkenyl group, for example, an alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms such as ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl or sec-butenyl is used and, preferably, for example, an alkenyl group having 2 to 4 carbon atoms such as ethenyl, propenyl, isopropenyl or

isobutenyl is used.

As the alkynyl group, an alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms such as ethynyl, propynyl, isopropynyl, butynyl, isobutynyl or sec-butynyl is used and, preferably,
5 an alkynyl group having 2 to 4 carbon atoms such as ethynyl, propynyl, isopropynyl or isobutynyl is used.

Examples of the group in which two or three of carbon-carbon bonds of an alkyl group are converted into double bonds include a group in which two or three of carbon-carbon bonds of a linear or branched C₃₋₇ alkyl group
10 (preferably, linear alkyl group) are converted into double bonds and, preferably, an alkadienyl group having 4 to 6 carbon atoms such as butadienyl, and an alkatrienyl group such as 1,3,5-hexatrienyl are used.

15 As the linear hydrocarbon group, a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms is preferable, and a linear or branched C₁₋₄ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl is particularly preferable.

20 Examples of a substituent for the "optionally substituted linear hydrocarbon group" represented by R¹ and R² include an optionally substituted aryl group, an optionally substituted cycloalkyl group, an optionally substituted cycloalkenyl group, an optionally substituted
25 heterocyclic group, an optionally substituted amino group,

an optionally substituted hydroxyl group, an optionally substituted thiol group, an acyl group, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), an oxo group, a carboxyl group, a nitro group, a cyano group, an optionally substituted alkyl group and the like. The "linear hydrocarbon group" may be substituted with 1 to 5 (preferably, 1 to 3) of these optional substituents at substitutable positions.

Examples of the "aryl group" of the "optionally substituted aryl group" include a C₆₋₁₆ aryl group such as phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl and the like. Inter alia, a C₆₋₁₀ aryl group such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like is preferable. Examples of a substituent for the aryl group include (i) an optionally halogenated C₁₋₆ alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, trifluoromethoxy etc.), (ii) a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine), (iii) an optionally halogenated C₁₋₆ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, trifluoromethyl etc.) and the like. The aryl group may be substituted with 1 to 2 of these optional substituents.

Examples of the "cycloalkyl group" of the "optionally substituted cycloalkyl group" include a C₃₋₇ cycloalkyl group such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and the like. A substituent for

the cycloalkyl group and the number of the substituent are similar to those for the aforementioned optionally substituted aryl group.

5 Examples of the "cycloalkenyl group" of the "optionally substituted cycloalkenyl group" include a C₃₋₆ cycloalkenyl group such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and the like. A substituent for the cycloalkenyl group and the number of the substituent are similar to those for the aforementioned optionally substituted aryl group.

10 Examples of the "heterocyclic group" of the "optionally substituted heterocyclic group" include an aromatic heterocyclic group and a saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group) which contain at least one, preferably 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen as an atom constituting a ring system (ring atom). Non-aromatic heterocyclic group is preferable.

20 Examples of the "aromatic heterocyclic group" include a 5 to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group (e.g. furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl,

25

pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl
etc.) and an aromatic fused heterocyclic group in which 2
to 3 of 5- to 6-membered rings (the aforementioned 5 to 6-
membered aromatic monocyclic heterocyclic ring, benzene
5 ring etc.) are fused (e.g.: benzofuranyl, isobenzofuranyl,
benzo[b]thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl,
benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl,
benzothiazolyl, 1,2-benzoisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl,
quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, quinazolyl, quinoxaliny,
10 phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl,
carbazolyl, α -carbolinyl, β -carbolinyl, γ -carbolinyl,
acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl,
phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenanthrizinyl,
phenanthrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl,
15 pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-
a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-
a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-
triazolo[4,3-b]pyridazinyl etc.). Inter alia, a 5- to 6-
membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as
20 furyl, thienyl, pyrazinyl, pyridyl and pyrimidinyl is
preferable.

Examples of the "non-aromatic heterocyclic group"
include a 4- to 9-membered non-aromatic monocyclic
heterocyclic group such as oxiranyl, azetidiny, oxetanyl,
25 thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl,

piperidinyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl and the like (in particular, 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as an oxygen atom or a sulfur atom in addition to a nitrogen atom, such as pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl and 3,6-dihydropyridine-1(2H)-yl), a fused heterocyclic group of 1 to 2 (preferably 1) of the aforementioned non-aromatic monocyclic heterocyclic groups and 1 to 2 (preferably 1) of benzene rings, such as 2,3-dihydroindolyl, 1,3-dihydroisoindolyl and the like, a fused heterocyclic group of 1 to 2 (preferably 1) of the aforementioned non-aromatic monocyclic heterocyclic groups and 1 to 2 (preferably 1) of the aforementioned 5- to 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group, and a non-aromatic heterocyclic group in which a part or all of the double bonds of the aforementioned aromatic monocyclic heterocyclic group or aromatic fused heterocyclic group are saturated, such as 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl and the like.

The heterocyclic group may be substituted with 1 to 4, preferably 1 to 2 substituents. Examples of such a substituent include an optionally halogenated C₁₋₆ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, n-butyl, n-hexyl etc.), an optionally halogenated C₆₋₁₂ aryl group (e.g. phenyl), a

3A
40

hydroxy-C₆₋₁₂ aryl group (e.g. 4-hydroxyphenyl), an optionally halogenated C₁₋₄ alkylsulfonyl group (e.g. methylsulfonyl), a C₇₋₁₅ aralkyl group (e.g. benzyl), an optionally halogenated C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl group (e.g. propoxyethyl etc.), a 5- to 9-membered heterocyclic group which contains 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thienyl, furyl, pyridinyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.), a hydroxy group, an oxo group, a thioxo group and the like.

Examples of a substituent for the "optionally substituted amino group" (including an amino group and a mono- or di-substituted amino group) include an optionally halogenated lower (C₁₋₆) alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl etc.), an optionally halogenated C₆₋₁₂ aryl group (e.g. phenyl), a 5- to 9-membered heterocyclic group which contains 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.), an optionally halogenated C₁₋₄ alkyl-carbonyl group (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl etc.), a C₆₋₁₂ aryl-carbonyl group (e.g. benzoyl etc.), an optionally halogenated C₁₋₄ alkyl-sulfonyl group, and an optionally

halogenated C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl group. In addition, the two substituents of a di-substituted amino group may be taken together with the nitrogen atom to form a "cyclic amino group". The "cyclic amino group" includes a 3- to 8-
5 membered (preferably 5- to 6-membered) cyclic amino group such as 1-azetidiny, 1-pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl (the sulfur atom may be oxidized), and 1-piperazinyl which may be substituted at the 4-position with optionally halogenated lower alkyl (e.g.
10 C₁₋₆ alkyl such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.), optionally halogenated aralkyl (e.g. C₇₋₁₀ aralkyl such as benzyl, phenethyl etc.), optionally halogenated aryl (e.g. C₆₋₁₀ aryl such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc.) or the like.

15 Examples of the "optionally substituted alkyl group" include a C₁₋₆ alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, n-butyl, n-hexyl etc.) which may be substituted with a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine) or
the like.

20 Examples of the "optionally substituted hydroxyl group" include a hydroxyl group, an optionally halogenated C₁₋₁₆ alkoxy group, preferably an optionally halogenated C₁₋₄ alkoxy group, more preferably a C₁₋₄ alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, t-butoxy etc.), a C₁₋₆
25 alkyl-carbonyloxy group (e.g. methylcarbonyloxy,

ethylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy etc.), an aminocarbonyloxy group, and a mono- or di-C₁₋₄ alkylaminocarbonyloxy group.

Examples of the "optionally substituted thiol group" include a thiol group, an optionally halogenated C₁₋₁₆ alkylthio group, preferably optionally halogenated C₁₋₄ alkylthio group, more preferably C₁₋₄ alkylthio group (e.g. methylthio, ethylthio etc.) and a 5- to 9-membered heterocyclic-thio group, said heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.), such as 2-pyridylthio.

Examples of the "acyl group" include a formyl group, a C₁₋₆ alkyl-carbonyl group (preferably C₁₋₄ alkyl-carbonyl group (e.g. methylcarbonyl, ethylcarbonyl)), a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group (e.g. methoxycarbonyl), an optionally halogenated C₁₋₆ alkyl-sulfonyl group (preferably C₁₋₄ alkyl-sulfonyl group (e.g. methylsulfonyl, ethylsulfonyl)), an optionally halogenated C₁₋₆ alkyl-sulfinyl group (preferably C₁₋₄ alkyl-sulfinyl group (e.g. methylsulfinyl, ethylsulfinyl)), a C₁₋₄ alkoxy-sulfonyl group (e.g. methoxysulfonyl), a benzyloxycarbonyl group, a C₃₋₆ cycloalkyl-carbonyl group, a carbamoyl group, a mono- or

di-C₁₋₄ alkylcarbamoyl group and the like.

More specifically, as a substituent for the linear hydrocarbon group, 1 to 4 substituents selected from a halogen atom; an amino group; a mono-or di-C₁₋₄ alkylamino group; a carboxyl group; a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group; a hydroxy group; an optionally halogenated C₁₋₄ alkoxy group; a C₃₋₆ cycloalkyl group; a nitro group; a cyano group; an optionally halogenated C₁₋₄ alkylthio group; a cyclic amino group substituted with 1 to 2 substituents selected from (i) a C₁₋₄ alkyl group, (ii) a C₁₋₄ alkylsulfonyl group, (iii) a C₆₋₁₂ aryl group which may be substituted with a halogen atom or a hydroxy group, (iv) a C₇₋₁₅ aralkyl group, (v) a C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl group, (vi) a 5- to 9-membered heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms and (vii) a hydroxy group (e.g. 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as oxygen atom and sulfur atom in addition to a nitrogen atom, more specifically, for example, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl etc.); a C₁₋₄ alkyl-carbonylamino group; an aminocarbonyloxy group; a mono- or di-C₁₋₄ alkylaminocarbonyloxy group; a C₁₋₄ alkylsulfonylamino group; a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group; a benzyloxycarbonyl group; a carboxyl group; a C₁₋₆ alkyl-carbonyl group; a C₃₋₆ cycloalkyl-carbonyl group; a

43
44

carbamoyl group; a mono- or di-C₁₋₄ alkylcarbamoyl group; a C₁₋₆ alkylsulfonyl group; a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group; an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and a 5- to 9-membered heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms; an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkyl-carbonyl; an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and C₆₋₁₂ aryl-carbonyl; a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group; a mono or di-C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl-amino group; a 5- to 9-membered heterocyclic-thio group, said heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms; and an oxo group are used.

As each of R¹ and R², a halogen atom (e.g. a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom), an optionally substituted C₁₋₇ alkyl group (preferably C₁₋₄ alkyl group such as methyl, ethyl and propyl, particularly preferably methyl), an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl group (preferably ethenyl) and the like are preferable. Inter alia, a halogen atom and an optionally substituted C₁₋₇ alkyl group are preferable. The "C₁₋₇ alkyl group" of the "optionally substituted C₁₋₇ alkyl group" may have an oxo group as such a substituent. When the C₁₋₇ alkyl group is substituted with an oxo group at the α -position, it may form a C₁₋₇ alkanoyl group such as formyl and acetyl.

As a substituent for the "optionally substituted C₁₋₇ alkyl group", preferred are, for example,

(i) a hydroxy group,

(ii) a mono- or di-C₁₋₄ alkylamino group (e.g. dimethylamino, diethylamino),

(iii) an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and a 5- to 9-membered heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazoyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.) (e.g. methyl(2-pyridyl)amino),

(iv) an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkyl-carbonyl (e.g. methyl(methylcarbonyl)amino),

(v) an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and C₆₋₁₂ aryl-carbonyl (e.g. methyl(benzoyl)amino),

(vi) a mono or di-C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl-amino group (e.g. butoxypropylamino),

(vii) a 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as an oxygen atom and a sulfur atom in addition to a nitrogen atom, which may be substituted with C₆₋₁₂ aryl optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl), a halogen atom, a hydroxy group and optionally halogenated C₁₋₄ alkyl (e.g. phenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-chlorophenyl, 3-

methoxyphenyl), C₁₋₄ alkylsulfonyl (e.g. methylsulfonyl), C₇₋₁₅ aralkyl optionally substituted with 1 to 4 substituents selected from a halogen atom, hydroxy group and optionally halogenated C₁₋₄ alkyl (e.g. benzyl), C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl (e.g. propoxyethyl etc.), a 5- to 9-membered heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl), a hydroxy group and the like (e.g. pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, 3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl) (preferably piperazinyl substituted with a phenyl group at the 4-position; wherein the phenyl group may be halogenated),

(viii) a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group (e.g. methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy etc.),

(ix) a 5- to 9-membered heterocyclic-thio group, said heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.), such as 2-pyridylthio.

As a substituent for the C₂₋₆ alkenyl group, for example, C₁₋₄ alkoxy-carbonyl (e.g. methoxycarbonyl) is

preferable.

As R^1 and R^2 , a halogen atom, an optionally substituted C_{1-7} alkyl group and the like (in particular, methyl) are preferable, respectively, and particularly, R^1 is a halogen atom and R^2 is a C_{1-7} alkyl group (in particular, methyl).

In the formula [I], ring A represents an optionally further substituted benzene ring.

In the formula [I], ring B represents an optionally substituted benzene ring.

In the formula [I], a substituent for an optionally further substituted benzene ring represented by ring A or an optionally substituted benzene ring represented by ring B includes

(i) an optionally halogenated C_{1-4} alkyl group (e.g. methyl, chloromethyl, difluoromethyl, trichloromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2-bromoethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, propyl, isopropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, butyl etc.);

(ii) a C_{1-4} alkyl group substituted with an amino group (e.g. aminomethyl, 2-aminoethyl etc.);

(iii) a C_{1-4} alkyl group substituted with a mono- or di- C_{1-4} alkylamino group (e.g. methylaminomethyl, dimethylaminomethyl, 2-methylaminoethyl, 2-dimethylaminoethyl etc.);

(iv) a C_{1-4} alkyl group substituted with a carboxyl group

(e.g. carboxymethyl, carboxyethyl etc.);

(v) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group (e.g. methoxycarbonylethyl, ethoxycarbonylethyl, etc.);

5 (vi) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a hydroxy group (e.g. hydroxymethyl, hydroxyethyl etc.);

(vii) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a C₁₋₄ alkoxy group which may be substituted with a C₁₋₄ alkoxy group or a phenoxy group (e.g. methoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl etc.);

10 (viii) a C₃₋₆ cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.);

(ix) a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine, iodine);

15 (x) a nitro group;

(xi) a cyano group;

(xii) a hydroxy group;

(xiii) an optionally halogenated C₁₋₄ alkoxy group (e.g. methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, propoxy, butoxy, isopropoxy etc.), C₁₋₄ alkoxy group which may be substituted with a C₁₋₄ alkoxy group or a phenoxy group;

20 (xiv) an optionally halogenated C₁₋₄ alkylthio group (e.g. methylthio, difluoromethylthio, trifluoromethylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio etc.), a

25

C₁₋₄ alkylthio group which may be substituted with a C₁₋₄ alkoxy group or a phenoxy group;

(xv) an amino group;

(xvi) a mono-or di-C₁₋₄ alkylamino group (e.g. methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, diethylamino, etc.);

(xvii) a cyclic amino group (e.g. 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as an oxygen atom and a sulfur atom in addition to the nitrogen atom, specifically, pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl etc.);

(xviii) a C₁₋₄ alkyl-carbonylamino group (e.g. acetylamino, propionylamino, butyrylamino etc.);

(xix) an aminocarbonyloxy group;

(xx) a mono- or di-C₁₋₄ alkylamino-carbonyloxy group (e.g. methylaminocarbonyloxy, ethylaminocarbonyloxy, dimethylaminocarbonyloxy, diethylaminocarbonyloxy etc.);

(xxi) a C₁₋₄ alkylsulfonylamino group (e.g. methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, propylsulfonylamino etc.);

(xxii) a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group (e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl etc.);

(xxiii) a benzyloxycarbonyl group;

(xxiv) a carboxyl group;

(xxv) a C₁₋₆ alkyl-carbonyl group (e.g. methylcarbonyl,

ethylcarbonyl, butylcarbonyl etc.);

(xxvi) a C₃₋₆ cycloalkyl-carbonyl (e.g. cyclohexylcarbonyl etc.);

(xxvii) a carbamoyl group;

5 (xxviii) a mono- or di-C₁₋₄ alkylcarbamoyl group (e.g. methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, propylcarbamoyl, butylcarbamoyl, diethylcarbamoyl, dibutylcarbamoyl etc.);

(xxix) a C₁₋₆ alkylsulfonyl group (e.g. methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl etc.); C₃₋₆ cycloalkylsulfonyl
10 (e.g. cyclopentylsulfonyl, cyclohexylsulfonyl etc.);

(xxx) a C₁₋₆ alkyl group substituted with a cyclic amino group (e.g. 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as an oxygen atom and a sulfur atom in addition to the nitrogen atom, specifically,
15 pyrrolidinyl, piperidyl, piperazinyl, 3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl, [1,3]thiazolo[4,5-b]pyridin-3(2H)-yl, morpholinyl etc.) substituted with 1 or 2 substituents selected from
(a) C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl), (b) C₁₋₄ alkylsulfonyl (e.g. methylsulfonyl), (c) a C₆₋₁₂ aryl group which may have
20 optionally halogenated C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl, trifluoromethyl), halogen (e.g. fluorine, chlorine) or a hydroxy group (e.g. phenyl, naphthyl, hydroxyphenyl, methylphenyl, chlorophenyl etc.), (d) C₇₋₁₅ aralkyl (e.g. benzyl etc.), (e) C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl (e.g. propoxyethyl
25 etc.), (f) a 5- to 9-membered heterocyclic group containing

- 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.), (g) hydroxy, thiol, oxo and thioxo (e.g. morpholinomethyl, 4-phenyl-1-piperazinylmethyl, 2-morpholinoethyl, 3-piperazinylpropyl, 4-methylsulfonyl-piperazinylmethyl, 4-benzyl-1-piperazinylmethyl, 4-(4-hydroxyphenyl)-1-piperazinylmethyl, 4-hydroxypiperidinylmethyl, 4-hydroxy-4-phenyl-piperidylmethyl, 4-phenylpiperidylmethyl, 4-(2-pyridyl)-1-piperazinylmethyl, 4-(4-hydroxyphenyl)-1-piperazinylmethyl, (4-phenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)methyl etc.);
- 15 (xxxi) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group (e.g. methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy, etc.);
- (xxxi) a C₁₋₄ alkyl group substituted with an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and a 5- to 9-membered
- 20 heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl etc.) (e.g. methyl(2-pyridyl)amino);
- 25 (xxxiii) a C₁₋₄ alkyl group substituted with an amino group

S1
52.

substituted with C₁₋₄ alkyl and C₁₋₄ alkyl-carbonyl (e.g. methyl(methylcarbonyl)amino);

(xxxiv) a C₁₋₄ alkyl group substituted with an amino group substituted with C₁₋₄ alkyl and C₆₋₁₂ aryl-carbonyl (e.g. methyl(benzoyl)amino);

(xxxv) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy group (e.g. methylcarbonyloxy, ethylcarbonyloxy, butylcarbonyloxy etc.);

(xxxvi) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a mono or di-C₁₋₄ alkoxy-C₁₋₄ alkyl-amino group (e.g. butoxypropylamino);

(xxxvii) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a 5- to 9-membered heterocyclic-thio group, said heterocyclic group containing 1 to 3 heteroatoms such as a nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom in addition to carbon atoms (e.g. thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, etc.), such as 2-pyridylthio;

(xxxviii) an oxo group;

(xxxix) a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl C₂₋₆ alkenyl group (e.g. methoxycarbonylvinyl etc.);

(xxxx) a C₂₋₆ alkenyl group substituted with a carboxyl group (e.g. carboxyvinyl etc.);

(xxxxi) a C₁₋₄ alkyl group substituted with a cyano group (e.g. cyanomethyl etc.);

(xxxxii) a C₆₋₁₀ aryl group (e.g. phenyl, naphthyl etc.),

f2
53

phenoxy, benzoyl, phenoxycarbonyl, phenyl-C₁₋₄
 alkylcarbamoyl, phenylcarbamoyl, phenyl-C₁₋₄ alkyl-
 carbonylamino, benzoylamino, phenyl-C₁₋₄ alkylsulfonyl,
 phenylsulfonyl, phenyl-C₁₋₄ alkylsulfinyl, phenyl-C₁₋₄
 5 alkylsulfonylamino or phenylsulfonylamino [each phenyl
 group or each naphthyl group may be substituted with 1 to 3
 substituents such as a C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl, ethyl,
 propyl, butyl, isopropyl etc.), a C₁₋₄ alkoxy group (e.g.
 methoxy, ethoxy, n-propyloxy, i-propyloxy, n-butyloxy etc.),
 10 a halogen atom (e.g. chloro, bromo, iodo etc.), a hydroxy
 group, a benzyloxy group, an amino group, a mono- or di-C₁₋₄
 alkylamino group (e.g. methylamino, dimethylamino,
 ethylamino, diethylamino, diisopropylamino etc.), a nitro
 group, and a C₁₋₆ alkylcarbonyl group (e.g. 1-oxoethyl, 1-
 15 oxopropyl, 1-oxobutyl etc.) at substitutable position] and
 the like. The benzene ring or the aromatic ring may be
 substituted with 1 to 5, preferably 1 to 3 of these
 substituents at substitutable positions, wherein these
 substituents may be the same as or different from each
 20 other.

Preferable examples of such a substituent include (i)
 a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine etc.),
 (ii) an optionally halogenated C₁₋₄ alkyl group (e.g. methyl,
 chloromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethyl,
 25 propyl, isopropyl etc.), (iii) a C₃₋₆ cycloalkyl group (e.g.

cyclopropyl, cyclobutyl etc.), (iv) a hydroxy group, (v) an optionally halogenated C₁₋₄ alkoxy group (e.g. methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, ethoxy etc.), (vi) an optionally halogenated C₁₋₄ alkylthio group (e.g. methylthio, trifluoromethylthio, ethylthio, etc.), (vii) an amino group, (viii) a mono- or di-C₁₋₄ alkylamino group (e.g. methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino etc.), (ix) a C₁₋₄ alkoxy-carbonyl group (e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl etc.), (x) a C₁₋₆ alkyl group substituted with a cyclic amino group (e.g. 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as an oxygen atom and a sulfur atom in addition to the nitrogen atom, specifically, pyrrolidinyl, piperidyl, morpholinyl etc.) which may be substituted with C₆₋₁₂ aryl group (e.g. phenyl, naphthyl etc.) (e.g. morpholinomethyl, 4-phenyl-1-piperazinylmethyl, 2-morpholinoethyl, 3-piperazinylpropyl etc.) and (xi) a carboxyl group. Particularly preferred are (i) a halogen atom (e.g. fluoro, chloro etc.), (ii) C₁₋₄ alkyl (e.g. methyl, ethyl etc.) (iii) a C₃₋₆ cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, etc.), (iv) a hydroxy group, (v) a C₁₋₄ alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy etc.), (vi) a C₁₋₆ alkyl group substituted with a cyclic amino group (e.g. 5- to 9-membered cyclic amino group which may contain 1 to 3 heteroatoms such as an oxygen atom and a sulfur atom in addition to the nitrogen atom, specifically, pyrrolidinyl,

54
55

piperidyl, piperazinyl, 3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl, morpholinyl, etc.) which may be substituted with a C₆₋₁₂ aryl group (e.g. phenyl, naphthyl etc.) (e.g. morpholinomethyl, 4-phenyl-1-piperazinylmethyl, 2-morpholinoethyl, (4-phenyl-3,6-dihydropyridin-1(2H)-ylmethyl), 3-piperazinylpropyl etc.) and (vii) a carboxyl group.

As ring A, a benzene ring which may be further substituted with an alkyl group, a halogenated alkyl group or a halogen atom in addition to the substituent represented by R is preferable, a benzene ring which may be further substituted with a C₁₋₆ alkyl group, a halogenated C₁₋₄ alkyl group or a halogen atom in addition to the substituent represented by R is further preferable, and a benzene ring substituted with only the substituent represented by R is particularly preferable.

As ring B, a benzene ring which may be substituted with a halogenated alkyl group and/or a halogen atom is preferable and, inter alia, a benzene ring which may be substituted with a halogenated C₁₋₄ alkyl group (preferably trifluoromethyl) and/or a halogen atom is particularly preferable (more preferably, a benzene ring substituted with a halogenated C₁₋₄ alkyl group and/or a halogen atom).

In the formula [I], R represents a carboxyl group or a linear hydrocarbon group substituted with a carboxyl group.

As the "linear hydrocarbon group" of the "linear hydrocarbon group substituted with a carboxyl group" represented by R, for example, an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group and the like are used.

5 Alternatively, a group in which two or three of carbon-carbon bonds of an alkyl group are converted into double bonds, such as an alkadienyl group may be used.

As the alkyl group, for example, a linear or branched alkyl group having 1 to 7 carbon atoms is used and, preferably, for example, a linear or branched alkyl group having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl is used.

As the alkenyl group, for example, an alkenyl group having 2 to 6 carbon atoms such as ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl or sec-butenyl is used and, preferably, for example, an alkenyl group having 2 to 4 carbon atoms such as ethenyl, propenyl or isopropenyl is used.

As the alkynyl group, an alkynyl group having 2 to 6 carbon atoms such as ethynyl, propynyl, isopropynyl, butynyl, isobutynyl or sec-butynyl is used and, preferably, an alkynyl group having 2 to 4 carbon atoms such as ethynyl, propynyl or isopropynyl is used.

Examples of the group in which two or three of carbon-carbon bonds of an alkyl group are converted into double

56
57

bonds include a group in which two or three of carbon-carbon bonds of a linear or branched C₃₋₇ alkyl group (preferably, linear alkyl group) are converted into double bonds and, preferably, an alkadienyl group having 4 to 6 carbon atoms such as butadienyl, and a 1,3,5-hexatrienyl are used.

As the linear hydrocarbon group, a linear or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms is preferable, and a linear or branched C₁₋₄ alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl or tert-butyl is particularly preferable.

As R, a group represented by the formula $-(CH_2)_n-R'$, wherein R' represents a carboxyl group and n represents an integer of 0 to 6; a group represented by the formula $CH=CH-(CH_2)_{n'}-R'$, wherein R' represents a carboxyl group and n' represents an integer of 0 to 4; and a group represented by the formula $-(CH=CH)_{n''}-R'$, wherein R' represents a carboxyl group and n'' represents an integer of 1 to 3, are preferable. Inter alia, a group represented by the formula $-(CH_2)_n-R'$ and a group represented by the formula $-(CH=CH)_n-R'$ are preferable. n is preferably an integer of 1 to 4 (more preferably 2 or 3), n' is preferably an integer of 0 to 2 (more preferably 0), and n'' is preferably an integer of 1 to 2 (more preferably 1).

The alkaline earth metal salt or the organic amine

salt of the compound represented by the formula [I]
(hereinafter, abbreviated as the compound of the present
invention in some cases) may be any alkaline earth metal
salts or organic amine salts, if those are pharmaceutically
5 acceptable alkaline earth metal salts or organic amine
salts. Examples of such an alkaline earth metal salt
include salts of the carboxyl group which the compound
represented by the formula [I] has with an alkaline earth
metal such as calcium, magnesium etc. Examples of such an
10 organic amine salt include salts of the carboxyl group
which the compound represented by the formula [I] has with
an organic bases (e.g. primary amines such as
tris(hydroxymethyl)methylamine, ethanolamine and the like;
organic amines such as trimethylamine, triethylamine,
15 pyridine, picoline, diethanolamine, triethanolamine,
dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine and the
like; and basic amino acids such as arginine, lysine,
ornithine and the like).

As the alkaline earth metal salt of the compound
20 represented by the formula [I], the calcium salt is
preferable.

As the organic amine salt of the compound represented
by the formula [I], the primary amine salt is preferable,
and the tris(hydroxymethyl)methylamine salt is particularly
25 preferable.

As the compound of the present invention, the alkaline earth metal salt of the compound represented by the formula [I] is preferable, and the calcium salt of the compound represented by the formula [I] is particularly preferable.

5 The compound of the present invention may be a crystal, and both a single crystal form and a mixture of polymorphic crystal forms are encompassed in the scope of the compound of the present invention. Crystals can be produced by crystallization according to a crystallization method known
10 per se. The compound of the present invention is preferably a crystal. As the crystal of the compound of the present invention, the crystal of the alkaline earth metal salt (in particular, the calcium salt) of the compound represented by the formula [I] is easy to obtain, and is easy to
15 isolate and purify. Accordingly, the alkaline earth metal salt (in particular, the calcium salt) of the compound represented by the formula [I] is particularly preferable as an active ingredient of a medicament.

 In addition, the compound of the present invention may
20 be a solvate (e.g. hydrate etc.), and both solvate and non-solvate (e.g. non-hydrate etc.) are encompassed in the scope of the present invention. The hydration number of the compound of the present invention may vary with the humidity continuously, and a range of the hydration number
25 may be from non-hydrate to decahydrate, preferably from

59
60

monohydrate to tetrahydrate.

In addition, the compound of the present invention may be labelled with an isotope element (e.g. ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I etc.).

5 Among the compound of the present invention,
monocalcium bis((2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
10 methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate); (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-
15 methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate
tris(hydroxymethyl)methylamine salt; (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate
diethanolamine salt; monocalcium bis(3-[3-[6-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]propionate);
monocalcium bis(4-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
20 2H-chromen-4-yl]phenyl]butanoate); a hydrate thereof and
the like are used preferably.

The alkaline earth metal salt of the compound represented by the formula [I] can be produced by reacting the compound represented by the formula [I] with an alkaline earth metal hydroxide or an alkaline earth metal
25 hydride, or reacting an alkaline metal salt of the compound

represented by the formula [I] with an alkaline earth metal halide.

Alternatively, the alkaline earth metal salt of the compound represented by the formula [I] can be produced by
5 reacting the ammonium salt of the compound represented by the formula [I] with an alkaline earth metal halide.

The compound of the present invention can also be produced from the compound represented by the formula [I] by a method known per se or the similar method. It is also
10 possible to exchange salts by a method known per se or the similar method.

The compound represented by the formula [I] can be prepared according to the method disclosed, for example, in EP-A 585913, EP-A 602598, JP-A 6-263736, WO 02/06264 or WO
15 03/059900.

When there are optical isomers of the compound of the present invention, these individual optical isomers and a mixture thereof are included in the scope of the present invention. If desired, these isomers may be optically
20 resolved according to a known per se means, or may be prepared individually.

Since the compound of the present invention is low toxic and safe (for example, more superior as a medicament from the aspects of acute toxicity, chronic toxicity,
25 genetic toxicity, reproductive toxicity, cardiac toxicity,

drug interaction, cardinogenicity and the like) and has lipid-rich plaque regressing activity, the compound of the present invention is useful for preventing or treating (acute) coronary syndrome such as myocardial infarction, unstable angina and the like; peripheral artery occlusion, restenosis after percutaneous coronary plasty (PTCA), restenosis after stent placement, ischemic heart failure such as myocardial infarction and angina, arteriosclerosis, intermittent claudication, cerebral apoplexy (e.g. cerebral infarction, cerebral embolus, cerebral hemorrhage), lacunar infarction, cerebral vascular dementia, xanthomatosis and the like of a mammal (e.g. mouse, rat, rabbit, dog, cat, cow, pig, monkey, human, etc.), and are useful as a defoaming agent.

Further, the compound of the present invention has ACAT inhibitory activity (preferably, macrophage ACAT inhibitory activity, subtype 1 ACAT inhibitory activity), and can be used as a safe prophylactic or therapeutic agent against hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypo-high density lipoproteinemia, hyperlipemia, atherosclerosis and diseases derived therefrom (e.g. ischemic heart failure such as myocardial infarction, and cerebral vascular disorder such as cerebral infarction or cerebral apoplexy) in a mammal (e.g. mouse, rat, rabbit, dog, cat, cow, pig, monkey, human etc.).

62
63

The compound of the present invention can be preferably used for preventing primary occurrence and/or secondary occurrence of cardiovascular events (for example, (acute) coronary syndrome, cerebral infarction and the like) in high risk patients (patients having risks such as smoking, aging, gender (male), history or family history of hyperlipemia, diabetes, hypertension, myocardial infarction, angina, cerebral apoplexy and the like).

10 The present invention also provides an agent for regressing, suppressing progression of or stabilizing an arteriosclerotic lesion, which contains the present compound. Such an agent for regressing, suppressing progression of or stabilizing an arteriosclerotic lesion is preferably used in combination with a HMG-CoA reductase inhibitor.

The compound of the present invention can be also used as a prophylactic or therapeutic agent against Alzheimer's disease, multiple risk syndrome and metabolism syndrome.

20 Since the compound of the present invention is superior in absorbability after oral administration, it is preferable to be administered as oral preparation.

In treatment of these diseases, the compound of the present invention may be used alone or may be used in combination with other pharmaceutical components including other lipid lowering agents or cholesterol lowering agents,

myocardial protecting agents, coronary disease treating agents, diabetes treating agents, thyroid dysfunction treating agents, nephrotic syndrome treating agents, osteoporosis treating agents and chronic renal failure treating agents. In this case, each of these compounds is preferably administered as an oral formulation or, if necessary, may be administered in a form of a suppository as a rectal formulation. In this case, examples of a possible component to be combined include fibrates [e.g. 10 clofibrate, bezafibrate, gemfibrosil, fenofibrate, Wy-1463, GW9578 etc.], nicotinic acid, derivatives and analogues thereof [e.g. acipimox], probcol and analogues thereof, bile acid-binding resin [e.g. cholestyramine, cholestipol etc.], cholesterol absorption suppressing compounds [e.g. 15 sitosterol, neomycin etc.], cholesterol biosynthesis inhibiting compounds [e.g. HMG-CoA reductase inhibitor such as lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atrovastatin, pitavastatin, rosuvastatin etc.], squalene epoxidase inhibitors [e.g. NB-598 and analogues etc.], and 20 HDL increasing agents due to inhibition of cholesterol ester transporting protein, cholesterol absorption inhibitors [e.g. ezetimibe], ileum bile acid transporter inhibitors [e.g. HMR-1453-A, S-8921], squalene synthase inhibitors [e.g. TAK-475].

25 Still other possible components to be combined are

64
65

oxidosqualene-lanosterol cyclase, for example, a decalin derivative, an azadecalin derivative and an indane derivative.

In addition, when combining with:

- 5 diabetes treating agent [actos, losiglitazon, kinedak, penfill, humalin, euglucon, glimicron, daonil, novolin, monotard, insulins, glucobay, dimelin, rastinon, bacilcon, deamelin S, iszilins, biguanide agent]; thyroid dysfunction treating agent [dried thyroid gland (thyreoid),
- 10 levothyroxine sodium (thyradin-S), liothyronidin sodium (thyronine, Thyronamin)];

- nephrotic syndrome treating agent: prednisolone (predonine), prednisolone succinate sodium (predonine), methylprednisolone succinate sodium (Solu-Medrol),
- 15 betamethasone (rinderon)]; vasodilators [dipyridamole (Persantin), dilazep dihydrochloride (comelian)]; chronic renal failure treating agent [diuretics [e.g. furosemide (Lasix), bumetanide (lunetoron), azosemide (diart)],
- depressor (e.g. ACE inhibitor (enalapril maleate
- 20 (renivase)) and Ca antagonist (manidipine), α -receptor blocker, β -receptor blocker, angiotensin II receptor antagonist (candesartan cilexetil); an oral administration is preferred.

- In view of lipid-rich plaque regressing activity and
- 25 ACAT inhibitory activity, the compound of the present

65
66

invention is suitable for preventing and treating thrombus formation. For this purpose, the compound of the present invention is administered alone or in combination with the following known treating agents, preferably via an oral route:

thrombus formation preventing or treating agent:
anticoagulating inhibitor [e.g. heparin sodium, heparin potassium, warfarin potassium (warfarin), thrombin inhibitors (e.g. ximelagatran), FXa inhibitor],
10 thrombolytic agent [e.g. tPA, urokinase], anti-platelet agent [e.g. aspirin, sulfinpyrazone (anturan), dipyridamole (persantin), ticlopidine (panaldine), cilostazol (pletal), GPIIb/IIIa antagonist (ReoPro), clopidogrel];

coronary vasodilating agent: nifedipine, diltiazem,
15 nicorandil, nitrous acid agent;

myocardial protecting agent: cardiac ATP-K opener, endothelin antagonist, urotensin antagonist, or the like.

The compound of the present invention may be also used, against the above-mentioned diseases, in combination with a
20 biological preparation (e.g. antibody, vaccine preparation etc.) or as combined therapy in combination with genetic therapy or the like. Examples of the antibody and the vaccine preparation include, in addition to a vaccine preparation against angiotensin II, a vaccine preparation
25 CETP, a CETP antibody, a TNF α antibody, an antibody

against other cytokine, an amyloid β vaccine preparation, and 1-type diabetes vaccine (DIAPEP-277 of Peptor, etc.), an antibody or a vaccine preparation against cytokine, renin or angiotensin enzyme and a product thereof, an antibody or a vaccine preparation against an enzyme and a protein involved in blood lipid metabolism, an antibody or a vaccine against an enzyme and a protein involved in a coagulation or fibrinolysis system in blood, and an antibody or a vaccine preparation against a protein involved in saccharide metabolism or insulin resistance. Examples of genetic therapy include therapy using a gene relating to cytokine, a renin or angiotensin enzyme and a product thereof, therapy using DNA decoy such as NF κ B decoy, therapy using antisense, therapy using RNA interference, therapy using a gene relating to an enzyme and a protein involved in blood lipid metabolism (e.g. gene relating to metabolism, excretion and absorption of cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol or blood phospholipid), therapy using a gene relating to an enzyme and a protein (e.g. growth factors such as HGF and VEGF) involved in vascularization therapy directed to peripheral vessel obstruction or the like, therapy using a gene relating to a protein involved in saccharide metabolism or insulin resistance, and antisense against cytokine such as TNF. Alternatively, the compound of the present invention can be

67
68

also used in combination with vascularization therapy utilizing various organs regeneration such as heart regeneration, kidney regeneration, pancreas regeneration and vessel regeneration or transplantation of marrow cells
5 (marrow mononuclear cell, marrow stem cell etc.).

The compound of the present invention can be used orally or parenterally by injection, drip, inhalation rectal administration or local administration and can be used as it is, or as a pharmaceutical composition (e.g.
10 powders, granules, tablets, pills, capsules, injections, syrups, emulsions, elixirs, suspensions, solutions etc.). That is, at least one of the compounds of the present invention can be used alone, or as a mixture with a pharmaceutically acceptable carrier (adjuvant, excipient,
15 additive, and/or diluent).

A pharmaceutical composition can be formulated according to a conventional method. Such a formulation can be usually prepared by mixing/kneading an active component with additives such as an excipient, a diluent, a carrier
20 and the like. Herein, a parenteral administration includes subcutaneous injection, intravenous injection, intramuscular injection, intraperitoneal injection and dripping infusion. A formulation for injection, for example, a sterile injection aqueous suspension or oily
25 suspension can be prepared using a suitable dispersing

agent or wetting agent and a suspending agent by a method known in the art. The sterile formulation for injection may be a sterile injectable solution or suspension in a diluent or a solvent which is non-toxic and can be administered parenterally, such as an aqueous solution. Examples of an acceptable vehicle or solvent which can be used include water, Ringer's solution and isotonic saline. As a solvent or a suspending solvent, a aseptic non-volatile oil can be also used usually. For such purpose, any non-volatile oil or fatty acid can be used, including natural or synthetic or semi-synthetic fatty oil and fatty acid, as well as natural or synthetic or semi-synthetic mono- or di- or triglycerides.

A suppository for rectal administration can be prepared by mixing an active ingredient with a suitable non-stimulating additive, for example, a substance which is solid at a normal temperature but is liquid at the temperature of intestinal tract to melt in a rectum whereby releasing the active ingredient, such as cacao butter and polyethylene glycols.

It is also effective to combine with a suitable base (e.g. polymer of butyric acid, polymer of glycolic acid, copolymer of butyric acid-glycolic acid, a mixture of a polymer of butyric acid and a polymer of glycolic acid, polyglycerol fatty acid ester etc.) to obtain a sustained-

89 70

release formulation.

Examples of a solid dosage form for oral administration include the aforementioned powders, granules, tablets, pills, and capsules. Formulation with such a dosage form can be prepared by mixing and/or kneading an active ingredient compound with at least one additive, for example, sucrose, lactose, cellulose, mannitol (D-mannitol), maltitol, dextran, starches (e.g. cornstarch), microcrystalline cellulose, agar, alginates, chitins, chitosans, pectins, tragacanth gums, gum arabic, gelatins, collagens, casein, albumin, synthetic or semi-synthetic polymers or glycerides. Such a dosage form can contain further additives as usual, including inert diluents, lubricants such as magnesium stearate, preservatives such as parabens and sorbic acid, antioxidant such as ascorbic acid, α -tocopherol and cysteine, disintegrants (e.g. croscarmellose sodium), binders (e.g. hydroxypropyl cellulose), thickening agents, buffering agents, sweeteners, flavoring agents and perfumes. Tablets and pills may be also enteric coated. Examples of oral liquid formulations include pharmaceutically acceptable emulsions, syrups, elixirs, suspensions and solutions, which may contain inert diuents which are conventionally used in the art, for example, water and, if necessary, additives. Such oral liquid formulations can be prepared by the conventional

70
11

method, for example, by mixing an active ingredient, an inert diluent and, if necessary, other additives. An oral formulation usually contain about 0.01 to 99 wt%, preferably about 0.1 to 90 wt%, normally about 0.5 to 50 wt% of the active ingredient compound of the present invention, though the amount may vary depending on the dosage form.

The dose for a certain patient is determined depending on the age, body weight, general condition, sex, diet, administration time, administration mode, excretion rate, drug combination, and a degree of the disease treated currently as well as other factors.

A lipid-rich plaque regressing agent containing the compound of the present invention is low toxic, and can be used safely. Its daily dose varies depending on the condition and body weight of a patient, the type of the compound, the administration route and the like and, for example, when used as a prophylactic or therapeutic agent against hyperlipemia, it may be about 1 to 500 mg, preferably about 10 to 200 mg as the compound represented by the formula [I] in an oral formulation, and about 0.1 to 100 mg, preferably about 1 to 500 mg, usually about 1 to 20 mg as the compound represented by the formula [I] in a parenteral formulation for an adult (about 60 kg). No toxicity is observed in these ranges.

31
72

The present invention also provides:

- (1) a pharmaceutical composition comprising the compound of the present invention with a concomitant drug (hereinafter, abbreviated as a concomitant formulation),
- 5 (2) a method for regressing lipid-rich plaque or a method for inhibiting ACAT, which comprises administering a combination of an effective amount of the compound of the present invention and an effective amount of a concomitant drug to a mammal,
- 10 (3) a method for preventing or treating (acute) coronary syndrome such as myocardial infarction, unstable angina and the like; peripheral artery occlusion, restenosis after percutaneous coronary plasty (PTCA), restenosis after stent placement, atherosclerosis, myocardial infarction, ischemic
- 15 heart failure such as angina, arteriosclerosis, intermittent claudication, cerebral vascular disorder such as cerebral apoplexy (e.g. cerebral infarction, cerebral embolus, cerebral hemorrhage), lacunar infarction, cerebral vascular dementia, Alzheimer's disease, multiple risk
- 20 syndrome and metabolism syndrome, xanthomatosis, hyperlipemia, hypercholestorolemia, hypertriglyceridemia, hypo-high density lipoproteinemia) or thrombus formation, which comprises administering a combination of an effective amount of the compound of the present invention and an
- 25 effective amount of a concomitant drug to a mammal, and

32
23

(4) a method for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic lesion, which comprises administering a combination of an effective amount of the compound of the present invention and an effective amount
5 of a concomitant drug to a mammal.

Examples of a concomitant drug which can be used with the compound of the present invention include the aforementioned pharmaceutical components other than the compound of the present invention and other hyperlipemia
10 treating agent, a diuretic, a hypertension treating agent, a cardiac failure treating agent, an arrhythmia treating agent, an anti-coagulant, an anti-platelet agent, a diabetes treating agent, a HDL increasing agent, an unstable plaque stabilizing agent, a vasodilator, an
15 vasoconstrictor, a vasopressor, an antibacterial agent, an antifungal agent, non-steroidal antiinflammatory agent, a steroidal agent, an immunoregulator, an antiprotozoal agent, an anti-ulcer agent, an antitussive or expectorant, a sedative, an anesthetic, an antianxiety agent, an
20 antipsychotic agent, a muscle relaxant, an antiepilepsy agent, an antidepressant, a narcotic antagonist, an anti-tumor agent, an anti-allergic agent, a vitamin, a vitamin derivative, a bone-calcium metabolizing agent, an osteoporosis treating agent, an arthritis treating agent,
25 an anti-rheumatic agent, an anti-asthmatic agent, a

pollakiuria or urine incontinence treating agent, a renal failure or nephropathy treating agent, an atopic dermatitis treating agent, an allergic rhinitis treating agent, an endotoxin antagonist or antibody, a signal transmission inhibitor, an inflammatory mediating effect inhibitor, an inflammatory mediating effect inhibiting antibody, an anti-inflammatory mediating effect inhibitor, and an anti-inflammatory mediating effect inhibiting agent. Inter alia, a hyperlipemia treating agent, a diuretic, a hypertension treating agent, a cardiac failure treating agent, an arrhythmia treating agent, an anti-coagulant, an anti-platelet agent, a diabetes treating agent, a HDL increasing agent, and an unstable plaque stabilizing agent are preferable. Examples of a concomitant drug other than the aforementioned pharmaceutical components are specifically listed below:

(1) Hyperlipemia treating agent

HMG-CoA reductase inhibitor (e.g. fluvastatin, cerivastatin, atorvastatin, simvastatin etc.), fibrates (e.g. simfibrate, clofibrate aluminium, clinofibrate, fenofibrate etc.), anion exchange resin (e.g.cholestylramide etc.), nicotinic acid formulation (e.g. nicomol, niceritrol, tocopherol nicotinate etc.), polyvalent unsaturated fatty acid derivative (e.g. ethyl icosapentate, polyene phosphatidylcholine, melinamide etc.),

24
B

vegetable sterol (e.g. gamma-oryzanol, soysterol etc.),
 elastase, sodium dextran sulfate, squalene synthetase
 inhibitor, CETP inhibitor, cholesterol absorption
 inhibitors [e.g. ezetimibe], ileum bile acid transporter
 5 inhibitors [e.g. HMR-1453-A, S-8921], ethyl 2-chloro-3-[4-
 (2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionate [Chem. Pharm.
 Bull], 38, 2792-2796(1990)], PPAR α agonists, PPAR γ agonists,
 PPAR δ agonists, LXR agonists, FXR antagonists, DGAT
 inhibitors, MGAT inhibitors, MTP inhibitors, and the like.

10 (2) Diuretic

thiazide diuretic (benzylhydro-chlorothiazide,
 cyclopenthiazide, ethiazide, hydrochlorothiazide,
 hydroflumethiazide, methyclothiazide, penfluthiazide,
 polythiazide, trichloromethiazide etc.), loop diuretic
 15 (chlortalidone, clofenamide, indapamide, mefruside,
 meticrane, sotolazone, tripamide, quinethazone, metolazole,
 furosemide, mefruside etc.), potassium retaining diuretic
 (spironolacton, triamterene etc.).

(3) Hypertension treating agent

20 [1] Sympathetic nerve suppressant

α_2 stimulant (e.g. clonidine, guanabenz, guanfacine,
 methyl dopa etc.), ganglionic blocking agent (e.g.
 hexamethonium, trimethaphan etc.), presynaptic blocker (e.g.
 alseroxylon, dimethylaminoreserpinate, rescinamine,
 25 reserpine, syrotingopine etc.), neuron blocker (e.g.

betanidine, guanethidine etc.), α_1 blocker (e.g. bunazosin, doxazosin, prazosin, terazosin, urapidil etc.), β blocker (e.g. propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol etc.).

[2] Vasodilator

calcium channel antagonist (e.g. manidipine, nicardipine, nilvadipine, nisoldipine, nitrendipine, benidipine, amlodipine, aranidipine etc.), phthalazine derivative (e.g. budralazine, cadralazine, ecarazine, hydralazine, todralazine etc.).

[3] ACE inhibitor

alacepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, temocapril, trandolapril, quinapril, imidapril, benazepril, perindopril etc.

[4] Angiotensin II receptor antagonist

losartan, candesartan cilexetil, valsartan, telmisartan, irbesartan, forasartan, olmesartan medoxomil, 2-ethoxy-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl)-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid etc.

[5] Diuretic (e.g. the aforementioned diuretics)

[6] β -blocker (e.g. propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol,

pindolol, carteolol, arotinolol, etc.

(4) Cardiac failure treating agent

cardiotonic agent (e.g. digitoxin, digoxin, methyldigoxin, lanatoside C, proscillaridine), α, β -stimulant (e.g. epinephrine, norepinephrine, isoproterenol, 5 dopamine, docarpamine, dobutamine, denopamine etc.), phosphodiesterase inhibitor (e.g. amrinone, milrinone, olprinone hydrochloride etc.), calcium channel sensitivity promoter (e.g. pimobendan etc.), nitrate agent (e.g. 10 nitroglycerin, isosorbide nitrate etc.), ACE inhibitor (e.g. the aforementioned ACE inhibitors etc.), diuretic (e.g. the aforementioned diuretics etc.), carperitide, ubidecarenone, vesnarinone, aminophylline etc.).

(5) Arrhythmia treating agent

15 sodium channel blocker (e.g. quinidine, procainamide, disopyramide, ajmaline, cibenzoline, lidocaine, diphenyl hydantoin, mexiletine, propafenone, flecainide, pilsicanide, phenytoin etc.), β -blocker (e.g. propranolol, alprenolol, 20 bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, arotinolol etc.), potassium channel blocker (e.g. amiodarone etc.), calcium channel blocker (e.g. verapamil, diltiazem etc.) etc.

(6) Anticoagulant and antiplatelet agent

sodium citrate, activated protein C, tissue factor . 25 pathway inhibitor, anti-thrombin III, dalteparin sodium,

argatroban, gabexate, sodium ozagrel, ethyl icosapentate, beraprost sodium, alprostadil, pentoxifylline, tisokinase, streptokinase, heparin sodium, heparin potassium, warfarin potassium (warfarin), thrombin inhibitors (e.g. ximelagatran), FXa inhibitor], thrombolytic agent [e.g. tPA, urokinase], anti-platelet agent [e.g. aspirin, sulfinpyrazone (anturan), dipyridamole (persantin), ticlopidine (panaldine), cilostazol (pletal), GPIIb/IIIa antagonist (ReoPro), clopidogrel] etc.

10 (7) Diabetes treating agent

sulfonyl urea (e.g. tolbutamide, chlorpropamide, glycopyramide, acetohexamid, tolazamide, glibenclamide, glybuzole etc.), biguanide (e.g. metformin hydrochloride, buformin hydrochloride etc.), α -glucosidase inhibitor (e.g. voglibose, acarbose etc.), insulin sensitizer (e.g. pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone etc.), insulin, glucagon, diabetic complication treating agent (e.g. epalrestat etc.) etc.

(8) HDL increasing agent

20 squalene synthetase inhibitor, CETP inhibitor, LPL activator, endothelial lipase inhibitor etc.

(9) Unstable plaque stabilizing agent

MMP inhibitor, kinase inhibitor etc.

(10) Vasodilator

25 oxyphedrine, diltiazem, tolazoline, hexobendine,

bamethan, clonidine, methyldopa, guanabenz etc.

(11) Vasoconstrictor

dopamine, dobutamine, denopamine etc.

(12) Hypertensive agent

5 dopamine, dobutamine, denopamine, digitoxin, digoxin, methyldigoxin, lanatoside C, G-Strophantin etc.

(13) Antibacterial agent

[1] Sulfonamide

10 sulfamethizole, sulfisoxazole, sulfamonomethoxin, salazosulfapyridine, silver sulfadiazine etc.

[2] Quinolone

nalidixic acid, pipemidic acid trihydrate, enoxacin, norfloxacin, ofloxacin, tosufloxacin, tosilate, ciprofloxacin hydrochloride, lomefloxacin hydrochloride, 15 sparfloxacin, fleroxacin etc.

[3] Anti-tuberculous agent

isoniazid, ethambutol (ethambutol hydrochloride), p-aminosalicylic acid (calcium p-aminosalicylate), 20 pyrazinamide, ethionamide, prothionamide, rifampicin, streptomycin sulfate, kanamycin sulfate, cycloserine etc.

[4] Anti acid-fast bacteria agent

diaphenylsulfone, rifampicin etc.

[5] Anti-viral agent

idoxuridine, acyclovir, vidarabine, ganciclovir etc.

25 [6] Anti-HIV agent

79
80

zidovudine, didanosine, zalcitabine, indinavir sulfate
ethanol adduct, ritonavir etc.

[7] Anti-spirochete agent

[8] Antibiotic

5 tetracyclin hydrochloride, ampicillin, piperacillin,
gentamycin, dibekacin, kanendomycin, lividomycin,
tobramycin, amikacin, fradiomycin, sisomicin, tetracyclin,
oxytetracyclin, rolitetracyclin, doxycyclin, ticarcillin,
cefalotin, cefapirin, cefaloridine, cefaclor, cefalexin,
10 cefroxadine, cefadroxil, cefamandole, cefotoam, cefroxime,
cefotiam, cefotiam hexetil, cefuroxime axetil, cefdinir,
cefditoren pivoxil, ceftazidime, cefpiramide, cefsulodin,
cefmenoxime, cefpodoxime proxetil, cefpirome, cefozopran,
cefepime, cefmetazole, cefminox, cefoxitin, cefbuperazone,
15 latamoxef, flomoxef, cefazolin, cefotaxime, cefoperazon,
ceftizoxime, moxalactam, thienamycin, sulfazecin,
azthreonam or a salt thereof, griseofulvin, lankacidin [J.
Antibiotics, 38, 877-885(1985)] etc.

(14) Antifungal agent

20 [1] Polyethylene-based antibiotic (e.g. amphotericin B,
nystatin, trichomycin)
[2] Griseofulvin, pyrrolnitrin etc.
[3] Cytosine metabolism antagonist (e.g. flucytosine)
[4] Imidazole derivative (e.g. econazole, clotrimazole,
25 miconazole nitrate, bifonazole, croconazole)

[5] Triazole derivative (e.g. fluconazole, itraconazole, azole-based compound [2-[(1R, 2R)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)phenyl-3-(2H, 4H)-1,2,4-triazolone]

[6] Thiocarbamic acid derivative (e.g. trinaphthol)

[7] Echinocandin-based derivative (e.g. caspofamgine, FK-463, V-Echinocadin) etc.

(15) Non-steroidal antiinflammatory agent

10 acetaminophen, fenasetin, ethenzamide, sulpyrine, antipyrine, migrenin, aspirin, mefenamic acid, flufenamic acid, diclofenac sodium, loxoprofen sodium, phenylbutazone, indomethacin, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, oxaprolin, flurbiprofen, fenbufen, pranoprofen, floctafenine, epirizol, 15 tiaramide hydrochloride, zaltoprofen, gabexate mesilate, camostat mesilate, ulinastatin, colchicine, probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone, allopurinol, sodium gold thiomalate, sodium hyaluronate, sodium salicylate, morphine hydrochloride, salicylic acid, atropine, scopolamine, 20 morphine, pethidine, levorphanol, ketoprofen, naproxen, oxymorphone or a salt thereof.

(16) Steroidal agent

dexamethasone, hexestrol, methimazole, betamethasone, triamcinolone, triamcinolone acetonide, fluorocinonide, 25 fluorocinolone acetonide, prednisolone, methylprednisolone,

cortisone acetate, hydrocortisone, fluorometholone,
 beclometasone dipropionate, estriol etc.

(17) Immunoregulating agent

5 cyclosporin, tacrolimus, gusperimus, azathioprine,
 anti-lymph serum, dried sulfonated-immunoglobulin,
 erythropoietin, colony stimulating factor, interleukin,
 interferon etc.

(18) Antiprotozoal agent

10 metronidazole, tinidazole, diethylcarbamidine citrate,
 quinine hydrochloride, quinine sulfate etc.

(19) Anti-ulcer agent

metoclopramide, histidine hydrochloride, lansoprazole,
 metoclopramide, pirenzepine, cimetidine, ranitidine,
 famotidine, urogastine, oxethazaine, proglumide,
 15 omeprazole, sucralfate, sulpiride, cetraxate, gefarnate,
 aldioxa, teprenone, prostaglandin etc.

(20) Bronchospasmolytic expectorant

ephedrine hydrochloride, noscapine hydrochloride,
 codeine phosphate, dihydrocodeine phosphate, isoproterenol
 20 hydrochloride, methylephedrine hydrochloride, aroclamide,
 chlorfesianol, picoperidamine, cloperastine, protokylol,
 isoproterenol, sulbutamol, terbutaline, oxymetebanol,
 morphine hydrochloride, dextromethorphan hydrobromide,
 oxycodone hydrochloride, dimemorfan phosphate, tipepidine
 25 hibenzate, pentoxyverine citrate, clofedanol hydrochloride,

benzonatate, guaifenesin, bromhexine hydrochloride, ambroxol hydrochloride, acetylcysteine, ethylcysteine hydrochloride, carbocysteine etc.

(21) Sedative

5 chlorpromazine hydrochloride, atropine sulfate, phenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, thiopental sodium, thiamylal sodium, nitrazepam, estazolam, flunitrazepam, haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromovalerylurea, chloral hydrate, triclofos sodium etc.

10 (22) Anesthetic

(22-1) Local anesthetic

cocaine hydrochloride, procaine hydrochloride, lidocaine, dibucaine hydrochloride, tetracaine hydrochloride, mepivacaine hydrochloride, bupivacaine hydrochloride, oxybuprocaine hydrochloride, ethyl aminobenzoate, oxethazaine etc.

(22-2) Systemic anesthetic

[1] Inhalation anesthetic(e.g. ether, halothane, nitrous oxide, enflurane),

20 [2] Intravenous anesthetic (e.g. ketamine, droperidol, thiopental sodium, thiamylal sodium, pentobarbital) etc.

(23) Anxiolytic agent

diazepam, lorazepam, oxazepam, clordiazepoxide, medazepam, oxazolam, cloxazolam, clotiazepam, prazepam, 25 etizolam, fludiazepam, hydroxyzine etc.

(24) Antipsychotic agent

chlorpromazine hydrochloride, prochlorperazine,
trifluoperazine, thioridazine hydrochloride, perphenazine
maleate, fluphenazine enanthate, prochlorperazine maleate,
5 levomepromazine maleate, promethazine hydrochloride,
haloperidol, bromperidol, spiperone, reserpine,
clomipramine hydrochloride, sulpiride, zotepine etc.

(25) Muscle relaxant

pridinol, tubocurarine, pancuronium, tolperisone
10 hydrochloride, chlorphenesin carbamate, baclofen,
chlormezanone, mephenesin, chlozoxazone, eperisone,
tizanidine, etc.

(26) Antiepileptic agent

phenytoin, ethosuximide, acetazolamide,
15 chlordiazepoxide, trimethadione, carbamazepine,
phenobarbital, primidone, sulthiam, sodium valproate,
clonazepam, diazepam, nitrazepam etc.

(27) Antidepressant

imipramine, clomipramine, noxiptiline, pheneridine,
20 amitriptyline hydrochloride, nortriptyline, amoxapine,
mianserin hydrochloride, maprotiline hydrochloride,
sulpiride, fluvoxamine maleate, trazodone hydrochloride etc.

(28) Anesthetic antagonist

levallorphan, nalorphine, naloxone or a salt thereof
25 etc.

(29) Antitumor agent

6-O-(N-Chloroacetylcarbamoyl), fumagilol, bleomycin, methotrexate, actinomycin D, mitomycin C, daunorubicin, adriamycin, neocarcinostatin, cytosine arabinoside, 5 fluorouracil, tetrahydrofuryl-5-fluorouracil, picibanil, lentinan, levamisole, bestatin, azimexon, glycyrrhizin, doxorubicin hydrochloride, aclarubicin hydrochloride, bleomycin hydrochloride, peplomycin sulfate, vincristine sulfate, vinblastine sulfate, irinotecan hydrochloride, 10 cyclophosphamide, melphalan, zisulphan, thiotepa, procarbazine hydrochloride, cisplatin, azathioprine, mercaptoprine, tegafur, carmofur, cytarabine, methyltestosterone, testosterone propionate, testosterone enanthate, mepitiothane, fosfestrol, clormadinone acetate, 15 leuproreline acetate, buserelin acetate etc.

(30) Anti-allergic agent

diphenhydramine, chlorphenyramine, tripeleminamine, methodiramine, clemizole, diphenylpyraline, 5 methoxyphenamine, sodium cromoglicate, tranilast, 20 repirinast, amlexanox, ibudilast, ketotifen, terfenadine, mequitazine, azelastine, epinastine, ozagrel hydrochloride, pranlukast hydrate, seratrovast, etc.

(31) Lipid-soluble vitamin

[1] Vitamin A: vitamin A₁, vitamin A₂ and retinol palmitate

25 [2] Vitamin D: vitamin D₁, D₂, D₃, D₄ and D₅

85
86

[3] Vitamin E: α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol, δ -tocopherol, dl- α -tocopherol nicotinate

[4] Vitamin K: vitamin K₁, K₂, K₃ and K₄

[5] Folic acid (vitamin M) etc.

5 (32) Vitamin derivative

various vitamin derivatives, for example, vitamin D₃ derivative including 5,6-trans-cholecalciferol, 2,5-hydroxycholecalciferol and 1- α -hydroxycholecalciferol, vitamin D₂ derivative including 5,6-trans-ergocalciferol
10 etc.

(33) Anti-asthmatic agent

isoprenaline hydrochloride, salbutamol sulfate, procaterol hydrochloride, terbutaline sulfate, trimetoquinol hydrochloride, tubobuterol hydrochloride,
15 orciprenaline sulfate, fenoterol hydrobromide, ephedrine hydrochloride, ipratropium bromide, oxitropium bromide, flutropium bromide, theophylline, aminophylline, sodium cromoglicate, tranilast, repirinast, amlexanox, ibudilast, ketotifen, terfenadine, mequitazine, azelastine, epinastine,
20 ozagrel hydrochloride, pranlukast hydrate, seratrodast, dexamethasone, prednisolone, hydrocortisone, beclometaason dipropionate etc.

(34) Pollakiuria or urine incontinence treating agent

flavoxate hydrochloride etc.

25 (35) Atopic dermatitis treating agent

sodium cromoglicate etc.

(36) Allergic rhinitis treating agent .

sodium cromoglicate, chlorphenyramine maleate,
alimemazine tartrate, clemastine fumarate,
5 homochlorcyclizine hydrochloride, terfenadine, mequitazine
etc.

(37) Dementia treating agent

acetylcholine esterase inhibitor (e.g. donepezil,
tacrine, rivastigmine, galanthamine etc.) etc.

10 (38) Others

hydroxycam, diaserine, megestrol acetate, nicergoline,
prostaglandins etc.

15 By means of a combination of the compound of the
present invention with a concomitant drug, for example, the
following effects are exerted.

(1) The dose or side effects of the compound of the
present invention or a concomitant drug can be lower than
those when given alone.

20 (2) A synergistic therapeutic effect can be obtained
against diseases such (acute) coronary syndrome such as
myocardial infarction and unstable angina, peripheral
artery occlusion, intermittent claudication, restenosis
after percutaneous coronary plasty (PTCA), restenosis after
25 stent placement, hypercholestorolemia, hypertriglyceridemia,

hyperlipemia, hypo-high density lipoproteinemia, atherosclerosis, myocardial infarction, ischemic heart failure such as angina, cerebral vascular disorder such as cerebral apoplexy or cerebral infarction, lacunar
5 infarction, cerebral vascular dementia, xanthomatosis, Alzheimer's disease, thrombus formation or the like.

(3) A wide therapeutic effect can be obtained against various diseases accompanied with diseases such as (acute) coronary syndrome such as myocardial infarction, unstable
10 angina, peripheral artery occlusion, intermittent claudication, restenosis after percutaneous coronary plasty (PTCA), restenosis after stent placement, hypercholestorolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipemia, hypo-high density lipoproteinemia, atherosclerosis,
15 myocardial infarction, ischemic heart failure such as angina, cerebral vascular disorder such as cerebral apoplexy or cerebral infarction, lacunar infarction, cerebral vascular dementia, xanthomatosis, Alzheimer's disease, thrombus formation or the like.

20 When using the concomitant formulation of the present invention, the timing of administering the compound of the present invention and a concomitant drug are is limited, and the compound of the present invention or its pharmaceutical composition and a concomitant drug or its
25 pharmaceutical composition may be administered at the same

28
89

time, or may be administered at a certain time interval to a subject. The dose of a concomitant drug may be in accordance with to a clinically used dose, and can be appropriately selected depending on an administration
5 subject, an administration route, disease, a combination and the like.

The administration mode of the concomitant formulation of the present invention is not particularly limited, and it is enough that the compound of the present invention and
10 a concomitant drug are combined upon administration. Examples of such administration mode include (1) administration of a single formulation obtained by formulating the compound of the present invention and a concomitant drug simultaneously, (2) simultaneous
15 administration of two formulations obtained by formulating the compound of the present invention and a concomitant drug separately, via an identical route, (3) sequential and intermittent administration of two formulations obtained by formulating the compound of the present invention and a
20 concomitant drug separately, via an identical route, (4) simultaneous administration of two formulations obtained by formulating the compound of the present invention and a concomitant drug separately, via different routes, (5) sequential and intermittent administration of two
25 formulations obtained by formulating the compound of the

89
8

present invention and a concomitant drug separately, via
different routes (e.g. the compound of the present
invention or its pharmaceutical composition followed by a
concomitant drug or its pharmaceutical composition, or
5 inverse order) and the like.

The concomitant formulation of the present invention
is low toxic, and thus the compound of the present
invention and/or a concomitant drug describe above are
mixed with a pharmacologically acceptable carrier according
10 to a method known per se to form a pharmaceutical
composition such as tablets (including sugar-coated tablets
and film coating tablets), powders, granules, capsules
(including soft capsules), solutions, injections,
suppositories, sustained-release formulations and the like,
15 which can be safely given orally or parenterally (e.g.
topically, rectally, intravenously). Injections can be
administered intravenously, intramuscularly, subcutaneously,
into organs, or directly into lesions.

Examples of the pharmacological acceptable carrier
20 which may be used in preparing the concomitant formulation
of the present invention include various organic or
inorganic carrier materials which are conventionally used
as pharmaceutical materials, for example, excipients,
lubricants, binders and disintegrants in a solid
25 formulation, or solvents, dissolution aids, suspending

91

agents, isotonizing agents, buffering agents and soothing agents in a liquid formulation. Further, if necessary, usual additives such as preservatives, antioxidants, coloring agents, sweeteners, adsorbents, wetting agents and the like may be conveniently added in suitable amounts.

The ratio between the compound of the present invention and a concomitant drug in the concomitant formulation of the present invention may be selected appropriately depending on an administration subject, an administration route, disease and the like.

For example, the content of the compound of the present invention in the concomitant formulation of the present invention varies depending on the dosage form, and is usually about 0.01 to 100% by weight, preferably about 0.1 to 50% by weight, more preferably about 0.5 to 20% by weight of the entire formulation.

The content of a concomitant drug in the concomitant formulation of the present invention varies depending on the dosage form, and is usually about 0.01 to 100% by weight, preferably about 0.1 to 50% by weight, more preferably about 0.5 to 20% by weight of the entire formulation.

The content of additives such as a carrier and the like in the concomitant formulation of the present invention varies depending on the dosage form, and is

usually about 1 to 99.99% by weight, preferably about 10 to 90% by weight of the entire formulation.

In addition, the same content may be used also when the compound of the present invention and a concomitant
5 drug are formulated separately.

Such a formulation can be prepared by a method known per se which is used generally in a pharmaceutical process.

The dose of the concomitant formulation of the present
10 invention varies depending on the kind of the compound of the present invention, age, body weight, symptom, dosage form, administration method, administration period and the like. For example, the daily dose for a hyperlipemia
15 patient (adult, about 60 kg) is usually about 0.01 to about 100 mg/kg, preferably about 0.01 to about 100 mg/kg, more preferably about 0.1 to about 100 mg/kg, particularly about 0.1 to about 50 mg/kg, inter alia, about 1.5 to about 30 mg/kg of the compound of the present invention and
20 administered intravenously once or in several portions. Of course, since a dose varies depending on various conditions as described above, an amount smaller than the aforementioned dose may be sufficient or a dose exceeding the aforementioned range may be necessary.

The dose of a concomitant drug can be set in any range
25 as far as it does not cause problematic side effect. The

92
93

daily dose of a concomitant drug is not limited particularly and varies depending on the severity of symptom, age, sex, body weight and susceptibility of a subject to be administered, timing and interval of administration, nature, preparation and kind of a pharmaceutical formulation, kind of an active ingredient, and the like. The daily oral dose per kg body weight in a mammal is usually about 0.001 to 2000 mg, preferably about 0.01 to 500 mg, further preferably about 0.1 to 100 mg of a concomitant drug, which is given usually in 1 to 4 portions.

Upon administration of the concomitant formulation of the present invention, the compound of the present invention and a concomitant drug may be administered at the same time, but after a concomitant drug is administered, the compound of the present invention may be administered. Alternatively, after the compound of the present invention is administered, a concomitant drug may be administered. When they are administered at a certain time interval, the interval varies depending on an active ingredient to be administered, a dosage form, an administration method and the like. For example, when a concomitant drug is administered in advance, the compound of the present invention is administered in 1 minute to 3 days, preferably 10 minutes, to 1 day, more preferably 15 minute to 1 hour after administration of a concomitant drug. For example,

when the compound of the present invention is administered in advance, a concomitant drug is administered in 1 minute to 1 day, preferably 10 minutes to 6 hours, more preferably 15 minutes to 1 hour after administration of the compound of the present invention.

As a preferable administration method, for example, about 0.001 to 200 mg/kg of a concomitant drug which has been formulated into an oral formulation is orally administered and, after about 15 minutes, about 0.005 to 100 mg/kg of the compound of the present invention which has been formulated into an oral formulation is orally administered as the daily dose.

The compound of the present invention possesses excellent lipid-rich plaque regressing activity or/and ACAT inhibitory activity.

The following Examples, Formulation Examples and Experimental Examples further illustrate the present invention, but the present invention is not limited by them.

A ^1H -NMR spectrum was measured with a Varian Mercury 300 (300MHz) spectrometer using tetramethylsilane as an internal standard, and each δ values are represented in ppm. The X-ray powder diffraction was measured by using RIGAKU RINT2100Ultima+ (CuK α -ray ($\lambda=1.5418\text{\AA}$)). Unless otherwise is indicated, a numerical value shown for a mixed solvent is a volume ratio of each solvent. Unless otherwise

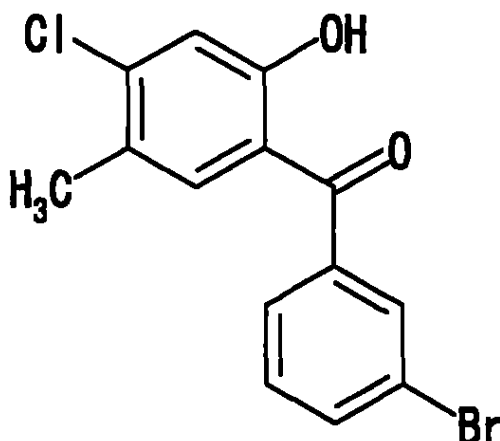
indicated, % means % by weight. In addition, the ratio of an eluted solvent for silica gel column chromatography indicates a volume ratio, unless otherwise indicated. Herein, room temperature (normal temperature) represents a temperature of about 20°C to about 30°C.

Respective symbols in Examples represent the following meanings.

Et: ethyl, Bu: butyl, DBU: diazabicycloundecene, s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintet, sext; sextet, dd: double doublet, dt: double triplet, m: multiplet, br: broad, J: coupling constant.

Reference Example 1

(3-Bromophenyl)(4-chloro-2-hydroxy-5-methylphenyl)methanone



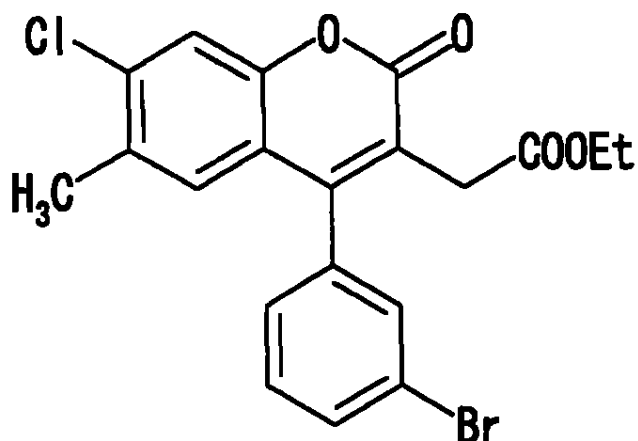
Aluminum chloride (20.4 g) was added to a solution of 3-chloro-4-methylanisole (20 g) in chlorobenzene (56 ml) at 20-30°C, and then 3-bromobenzoyl chloride (28 g) was further added dropwise over about 30 minutes at 25 to 30°C. After completion of addition, the mixture was stirred at

25°C for 1 hour, and then heated at 40°C for 1 hour. After the reaction was completed, the mixture was cooled, and toluene/tetrahydrofuran (1:1, 200 ml) was added dropwise at 20 to 30°C. Then, 4N hydrochloric acid (80 ml) was added dropwise. The organic layer was separated, washed successively with 2N hydrochloric acid (60 ml) and a 10% aqueous sodium chloride solution. The organic layer was concentrated to 80 g. After methanol (100 ml) was added, the mixture was concentrated again to 90 g. Methanol (80 ml) was added to the residue, the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and below 5°C for 1 hour. Crystals were collected, washed with cooled methanol (40 ml) and dried under reduced pressure to obtain the title compound (35.4 g, yield 85.1 %).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.28 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.36-7.42 (2H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 11.7 (1H, s).

Reference Example 2

Ethyl [4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]acetate

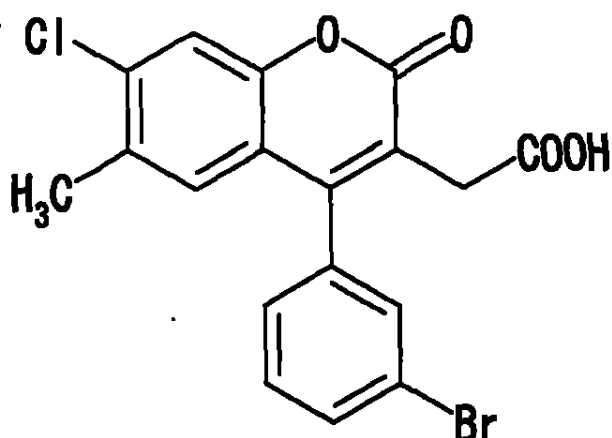
98
97

- DBU (211 ml) was added to a solution of (3-bromophenyl)(4-chloro-2-hydroxy-5-methylphenyl)methanone (170 g) in acetonitrile (510 ml) at 25 to 30°C. Then, a solution of ethyl succinic chloride (146 g) in acetonitrile (340 ml) was added dropwise over 30 minutes at 25 to 40°C. After the drop was completed, the mixture was stirred at 30°C for 1 hour. Water (94 ml) was added dropwise keeping the reaction solution at 25 to 30°C. After the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour, the resulting crystals were filtered, and washed with a mixture of acetonitrile and water (9/1, 170 ml) four times, dried under reduced pressure to obtain the title compound (174 g, yield 76.7 %).
- ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.30 (3H, s), 3.35 (2H, s), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 6.80 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, s), 7.42-7.45 (3H, m), 7.65-7.68 (1H, m).

Reference Example 3

[4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-

yl]acetic acid



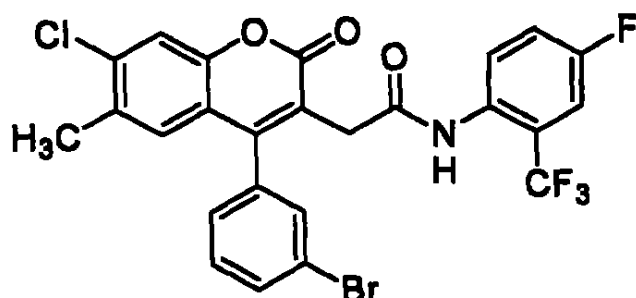
2N NaOH (51.6 ml) was added to a mixture of ethyl [4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]acetate (15 g) and ethanol (135 ml), and the mixture was stirred at 70 °C for 1 hour. After the mixture was cooled to 25 °C, pH was adjusted to 2.0 by adding 6N HCl (17.7 ml) dropwise at the same temperature to make crystals precipitate. After the mixture was stirred at 25°C for 1 hour, crystals were collected, washed with ethanol/water (2/1, 30 ml) and dried under reduced pressure to obtain the title compound (13.5 g, yield 96.4 %).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.31 (3H, s), 3.35 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, s), 7.41-7.47 (3H, m), 7.65-7.69 (1H, m).

Reference Example 4

2-[4-(3-Bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]-N-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide

98
99



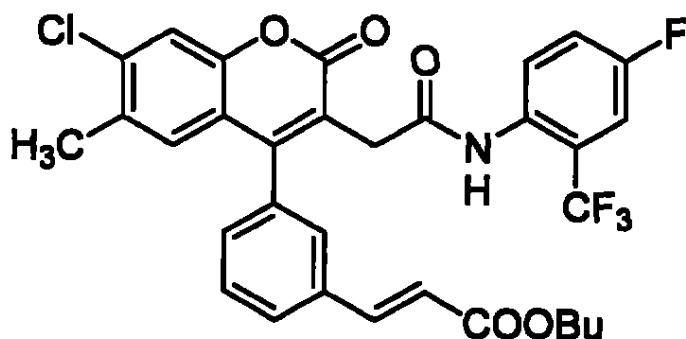
N,N-Dimethylformamide (0.2 ml) was added to a solution of [4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]acetic acid (13.5 g) in tetrahydrofuran (135 ml), and then thionyl chloride (5.12 g) was added dropwise to the resulting mixture with passing nitrogen through the reaction vessel at 25°C. After completion of the addition, the mixture was warmed to 40°C and stirred for 1.5 hours. Then, 2-amino-5-fluorobenzotrifluoride (6.53 g) was added thereto, and the mixture was warmed to 60°C and then stirred for 2.5 hours. Acetonitrile (67.5 ml) and water (67.5 ml) were added dropwise successively thereto at 40 to 50°C. The resulting mixture was stirred at 40°C for 1 hour and at 5°C for 1 hour. Crystals precipitated was collected by filtration, and washed with cold tetrahydrofuran/acetonitrile/water (2/1/1, 40.5 ml). The resulting crystals (17.3 g) were dissolved in acetone (173 ml) by heating. Activated charcoal (0.865 g) was added to the solution, and the mixture was stirred for 10 minutes. The activated charcoal was removed by filtration, and washed with acetone (86.5 ml). The combined filtrate and

washings were kept at 40°C, and water (51.9 ml) was added dropwise thereto with stirring. The mixture was cooled to 5°C and stirred for 1 hour. Crystals were collected by filtration and washed with cold acetone/water (5/1, 51.9 ml) to obtain the title compound (16.1 g, yield 85.7%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.31 (3H, s), 3.35-3.52 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.11 (1H, brs).

Reference Example 5

10 Butyl (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate



A mixture of 2-[4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]-N-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide (2.00 g), palladium acetate (0.0079 g) and tri-*o*-tolyl phosphine (0.0214 g) was placed in a reaction vessel, and nitrogen was passed through the reaction vessel for 10 minutes to replace the atmosphere of the reaction vessel with nitrogen. N,N-Dimethylformamide (10 ml), butyl acrylate (0.677 g) and

400
101

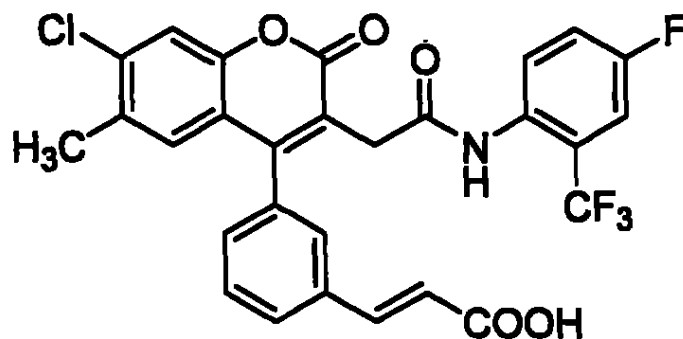
sodium acetate (0.317 g) were added successively thereto, and the mixture was stirred at room temperature for about 20 minutes. Then, the mixture was stirred at 110°C for 3 hours and cooled to room temperature. Ethyl acetate (20 ml) and water (20 ml) were poured to the reaction mixture and, after stirring, an organic layer was separated. The organic layer was washed successively with a mixture of 10% saline (18 ml) and conc. hydrochloric acid (2 ml), and 10% saline (20 ml). Activated charcoal (0.1 g) and tributyl phosphine (0.0712 g) were added to the organic layer, and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. Then, the activated charcoal was removed by filtration and washed with ethyl acetate (4 ml). The combined filtrate and washings were concentrated to 6.0 g under reduced pressure, and n-heptane (12 ml) was added dropwise to the residue to precipitate crystals. After stirring at 5°C for 1 hour, the crystals were collected by filtration and washed with cold ethyl acetate/n-heptane (1/3, 4 ml). A mixture of the resulting crystals (2.06 g) and acetone (10 ml) were heated to 50°C to dissolve the mixture, activated charcoal (0.1 g) was added thereto, and the mixture was stirred for 10 minutes. The activated charcoal was removed by filtration, and washed with acetone (4 ml). Water (4.6 ml) was added dropwise to the combined filtrate and washings, and the mixture was stirred at 5°C for 1 hour.

Crystals were collected by filtration, and washed with cold acetone/water (2/1, 4 ml) to obtain the title compound (1.84 g, yield 84.9%).

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.42 (2H, sext, J=7.4Hz), 1.68 (2H, quint, J=6.7Hz), 2.29 (3H, s), 3.39-3.50 (2H, m), 4.20 (2H, t, J=6.6Hz), 6.50 (1H, d, J=16Hz), 6.86 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.17 (1H, brs).

10 Reference Example 6

(2E)-3-{3-[7-Chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid acetone solvate



15

0.9 mol acetone

A mixture of butyl (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate (3.0 g), ethanol (9 ml) and 2N NaOH (9 ml) was stirred at 50°C for 1.5 hours. After completion of the reaction, acetone (27

20

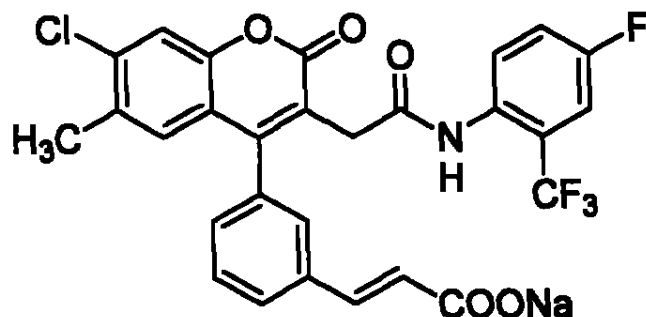
ml) was added to the reaction mixture at 50°C, and 6N HCl (3.5 ml) was added dropwise thereto to adjust pH to 0.6. The mixture was stirred at 50°C for 30 minutes and then at 25°C for 1 hour, and crystals were collected by filtration, and washed with acetone/water (2/1, 6 ml). To a mixture of the resulting crystals (2.79 g), acetone (2 ml) and water (6 ml) was added dropwise 5% aqueous ammonia (2.1 ml) with stirring at room temperature to adjust pH to 9.2 and dissolve the mixture. Toluene (4.5 ml) was added to the resulting solution and the mixture was stirred for 5 minutes and allowed to stand for 5 minutes to separate an aqueous layer. Acetone (12 ml) and activated charcoal (0.15 g) were added to the obtained aqueous layer and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. The activated charcoal was removed by filtration, and washed with acetone (6 ml). The filtrate and washings were combined and warmed to 50°C, and 6N HCl (1.25 ml) was added dropwise thereto with keeping the temperature almost the same and stirring to adjust pH to 0.5 and precipitate crystals. The mixture was stirred at 50°C for 30 minutes and then at about 25°C for 1 hour, and the crystals were collected by filtration and washed with acetone/water (2/1, 6 ml) to obtain the title compound (2.54 g, yield 84.8%). This product contained 0.9 mol of acetone.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.07 (6H×0.9, s), 2.29 (3H,

s), 3.38-3.51 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=16Hz), 6.85 (1H, s), 7.24-7.38 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.57-7.62 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.15 (1H, brs).

Reference Example 7

- 5 Sodium (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate



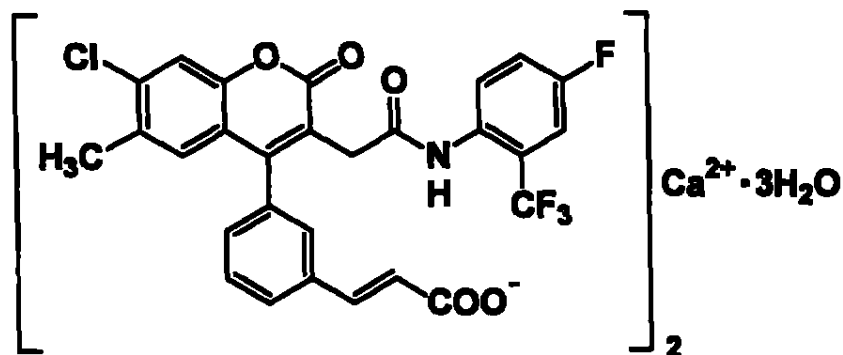
- A mixture of (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid acetone solvate (1.13 g) and acetone (20.5 ml) was heated to 50°C, and 2N NaOH (0.91 ml) was added dropwise thereto with stirring. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours and then at 5°C for 1 hour, and crystals precipitated were collected by filtration. The crystals were washed successively with cold acetone/water (95/5, 2 ml) and cold acetone (2 ml) to obtain the title compound (0.974 g, yield 91.9%).

- ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.23 (3H, s), 3.37 (2H, br), 6.44 (1H, d, J=16Hz), 6.94 (1H, s), 7.13 (1H, d, J=16Hz), 7.20-7.22 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52-7.61

(3H, m), 7.67-7.69 (2H, m), 9.70 (1H, brs).

Example 1

Monocalcium bis((2E)-3-(3-[7-chloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl)acrylate)·trihydrate



A mixture of sodium ((2E)-3-(3-[7-chloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl)acrylate (5.0 g), ethanol (45 ml) and water (9 ml) were dissolved by heating to 60°C. Impurities in the solution were removed by filtration and washed with warmed ethanol/water (5/1, 6 ml). A solution of calcium chloride (0.524 g) in water (10 ml) was added dropwise to the combined filtrate and washings with stirring at 60°C. The mixture was stirred at 60°C for 3 hours and then at 25°C for 1 hour. Crystals were collected by filtration, and washed successively with ethanol/water (1/1, 10 ml) and water (10ml, three times) to obtain the title compound as colorless crystals (4.47 g, yield 89.8%). The crystals obtained show the X-ray powder

125
166

diffraction pattern as shown in Fig. 1 and crystallinity was 66%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.17 (3H, s), 3.32 (2H, br), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.87 (1H, s), 7.21-7.23 (1H, m),
5 7.32-7.54 (6H, m), 7.66 (2H, s), 9.65 (1H, brs).

The variation of the hydration number of the title compound in the range of monohydrate to tetrahydrate was observed depending upon humidity.

Example 2

10 Monocalcium bis((2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate)·trihydrate

A mixture of (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
15 2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid acetone solvate (60 g), ethanol (540 ml) and water (108 ml) was heated to 60°C, and 5% aqueous ammonia (54 ml) was added dropwise thereto with stirring to dissolve the mixture. The solution was stirred at about the same temperature for 30 minutes and, after
20 filtration, the solution was washed with a mixture of ethanol (60 ml) and water (12 ml). The filtrate was combined with the washings to obtain a solution of ammonium (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
25 2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate. The solution was warmed

406
07

to 75°C, and an aqueous solution of calcium chloride (5.9 g/120 ml) was added dropwise thereto with keeping the temperature almost the same and stirring. The reaction mixture was heated to 78°C, and stirred at about the same temperature for 3 hours and then at 25°C for 1 hour. Crystals were collected by filtration, washed with ethanol/water (120 ml/120 ml), dried and stored at room temperature to obtain the title compound as colorless crystals (49 g, yield 80.1%). The crystals obtained showed the X-ray powder diffraction pattern as shown in Fig. 2 and have the following representative lattice spacings. Crystallinity was 75%.

- 3.1 angstrom weak
- 3.4 angstrom middle
- 15 3.5 angstrom weak
- 3.6 angstrom weak
- 4.1 angstrom weak
- 4.4 angstrom weak
- 4.5 angstrom weak
- 20 5.9 angstrom weak
- 6.2 angstrom middle
- 6.7 angstrom middle
- 6.9 angstrom middle
- 8.1 angstrom strong
- 25 8.8 angstrom strong

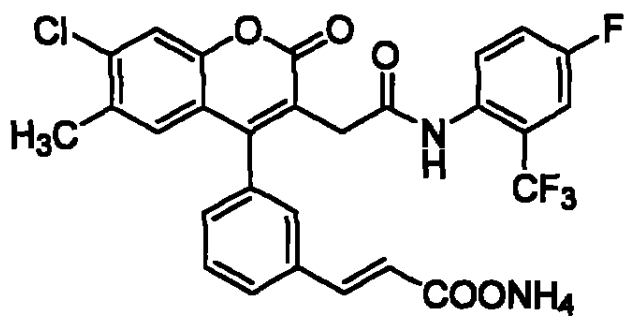
10.2 angstrom middle

10.9 angstrom middle

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.17 (3H, s), 3.32 (2H, br), 6.47 (1H, d, J=16Hz), 6.87 (1H, s), 7.21-7.23 (1H, m),
5 7.32-7.54 (6H, m), 7.66 (2H, s), 9.65 (1H, brs).

Reference Example 8

Ammonium (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate



10

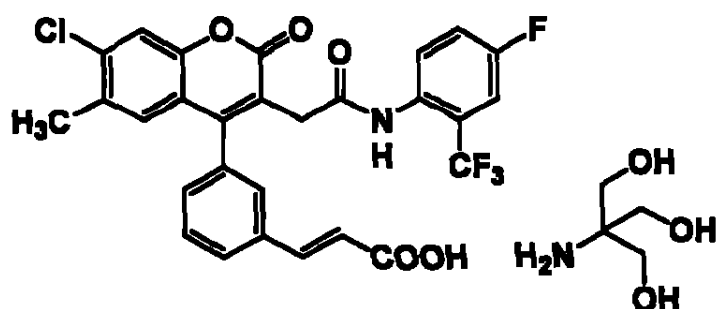
A mixture of (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid acetone solvate (6.18 g), ethanol (56 ml) and water (11 ml) was heated to 60°C,
15 and 5% aqueous ammonia (6 ml) was added dropwise thereto with stirring to dissolve the mixture. The solution was concentrated under reduced pressure and crystals obtained were dried at 45°C for 8 hours under reduced pressure to obtain the title compound as colorless crystals (5.20 g,
20 yield 90.1%).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.18 (3H, s), 3.34 (2H,

br), 3.80 (4H, brs), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 6.85 (1H, s),
7.25-7.60 (8H, m), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 9.68 (1H, brs).

Example 3

(2E)-3-{3-[7-Chloro-3-(2-{{4-fluoro-2-
5 (trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid
tris(hydroxymethyl)methylamine salt



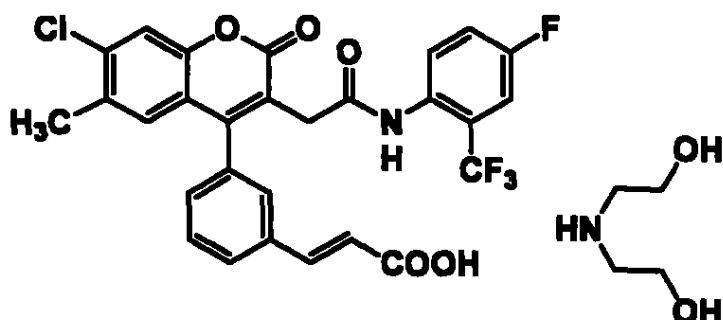
A mixture of (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{{4-fluoro-2-
10 (trifluoromethyl)phenyl]amino)-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid (10.0 g),
tris(hydroxymethyl)methylamine (2.2 g), ethanol (70 ml) and
acetonitrile (100 ml) was heated and stirred at 70°C to
dissolve the mixture. Acetonitrile (200 ml) was slowly
15 added to the reaction mixture, and the mixture was stirred
at 70°C for 3 hours, gradually cooled to room temperature,
and then stirred at room temperature overnight. Crystals
obtained were collected by filtration, washed with
acetonitrile, and dried at 60°C for 8 hours under reduced
20 pressure to obtain the title compound as colorless crystals
(10.5 g, yield 86%). The crystals obtained showed the X-

ray powder diffraction pattern as shown in Fig. 3 and crystallinity was 64%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.54 (3H, s), 3.38 (8H, m), 6.52 (1H, d, J=16Hz), 6.93 (1H, s), 7.3-7.4 (3H, m), 7.5-7.6 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.80 (1H, d, J=7.8Hz), 9.67 (1H, brs).

Example 4

(2E)-3-{3-[7-Chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid diethanolamine salt



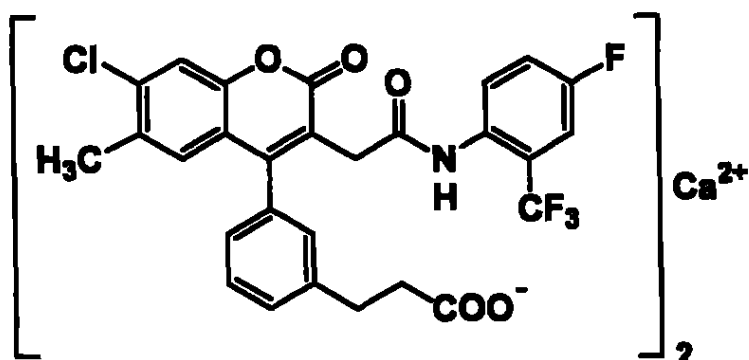
A solution of diethanolamine (0.20 g) in ethanol (20 ml) was added to a solution of (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid (1.0 g) in a mixture of tetrahydrofuran (30 ml) and ethanol (100 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solvent was evaporated under reduced pressure, and crystals obtained were washed with ethanol, and dried at 60°C for 8 hours under reduced pressure to obtain the title compound as colorless crystals (0.8 g, yield 67%).

11

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.25 (3H, s), 2.75 (4H, t, J=5.6Hz), 3.36 (2H, m), 3.54 (4H, t, J=5.6Hz), 6.54 (1H, d, J=16Hz), 6.93 (1H, s), 7.30-7.4 (3H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=7.6Hz), 9.67 (1H, brs).

5 Example 5

Monocalcium bis(3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}propionate)



10 A mixture of 3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}propionic acid (100 mg) and acetone (2 ml) was heated to 50°C, and 1N NaOH (0.18 ml) was added dropwise thereto with stirring. The mixture was stirred at
15 50°C for 2 hours and at 5°C for 1 hour, and crystals precipitated were collected by filtration. The crystals were washed successively with cold acetone/water (95/5, 2 ml) and cold acetone (2 ml) to obtain the corresponding sodium salt. A mixture of the sodium salt thus obtained,
20 ethanol (1 ml) and water (0.2 ml) was heated to 50°C to

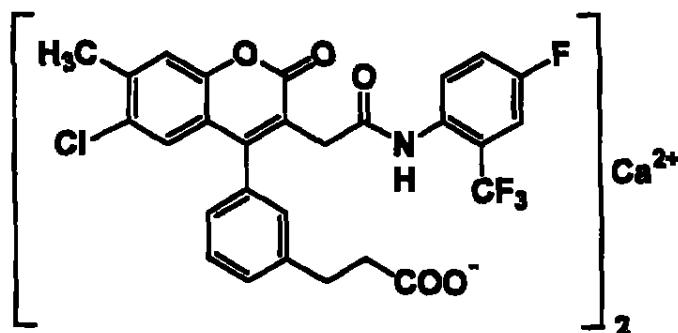
dissolve the mixture, and a solution of calcium chloride (11 mg) in water (0.2 ml) was added dropwise thereto with stirring at 60°C. After stirring at 60°C for 2 hours, the mixture was stirred at room temperature overnight.

5 Crystals were collected by filtration, and washed successively with ethanol/water (1/1) and water (10 ml x 3) to obtain the title compound as colorless crystals (63 mg, yield 61%).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.20 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.36 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=7.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.3-7.7 (5H, m), 7.69 (1H, s), 9.78 (1H, brs).

Example 6

Monocalcium bis(3-{3-[6-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}propionate)



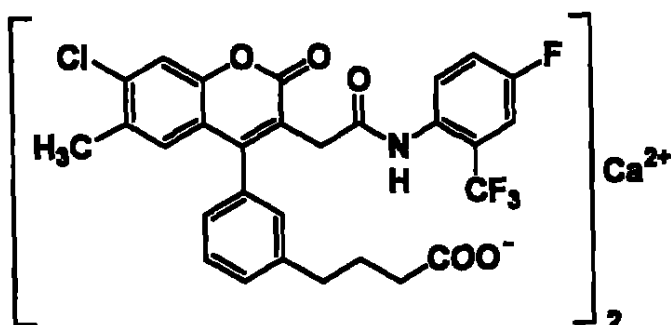
A mixture of 3-{3-[6-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}propionic acid (100 mg) and acetone (2 ml) was heated to 50°C, and 1N NaOH (0.18 ml) was added

dropwise thereto with stirring. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours and at 5°C for 1 hour, and crystals precipitated were collected by filtration. The crystals were washed successively with cold acetone/water (95/5, 2 ml) and cold acetone (2 ml) to obtain the corresponding sodium salt. A mixture of the sodium salt thus obtained, ethanol (1 ml) and water (0.2 ml) was heated to 50°C to dissolve the mixture, and a solution of calcium chloride (11 mg) in water (0.2 ml) was added dropwise thereto with stirring at 60°C. After stirring at 60°C for 2 hours, the mixture was stirred at room temperature overnight. Crystals were collected by filtration, and washed successively with ethanol/water (1/1) and water (10 ml × 3) to obtain the title compound as colorless crystals (70 mg, yield 68%).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 2.2-2.4 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.38 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=7.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 9.75 (1H, brs).

Example 7

20 Monocalcium bis(4-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}butanoate)



A mixture of 4-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}butanoic acid (100 mg) and acetone (2 ml) was heated to 50°C, and 1N NaOH (0.18 ml) was added dropwise thereto with stirring. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours, cooled, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of ethanol (1 ml) and water (0.2 ml) and a solution of calcium chloride (11 mg) in water (0.2 ml) was added dropwise thereto with stirring at 50°C. The mixture was stirred at 60°C for 2 hours and then at room temperature overnight. Crystals were collected by filtration, washed successively with ethanol/water (1/1) and water (10 ml × 3) to obtain the title compound as colorless crystals (89 mg, yield 86%).

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.5-2.7 (2H, m), 3.36 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=7.2Hz), 7.10 (1H, s), 7.3-7.6 (5H, m), 7.64 (1H, s), 9.82 (1H, brs).

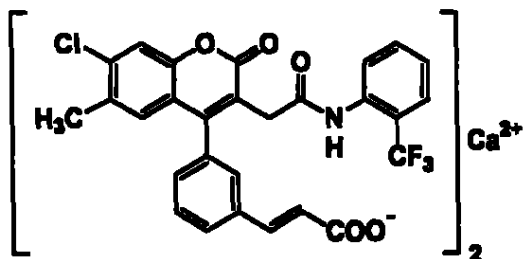
Example 8

Monocalcium

bis((2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[2-

144
145

(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate)

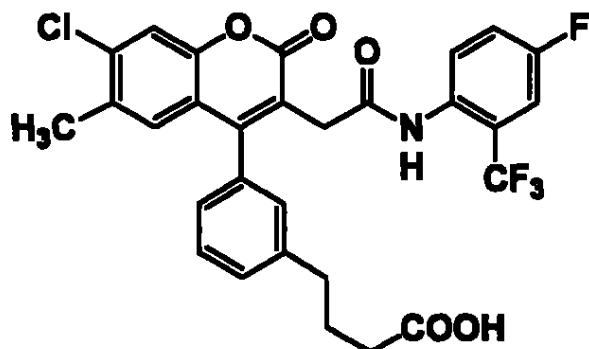


According to the same manner as that described in Example 7, the title compound was obtained (yield 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 3.35 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.2-7.8 (10H, m), 9.60 (1H, br).

Reference Example 9

4-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]butanoic acid



A solution of 0.4N 9-borabicyclo[3.3.1]nonane in tetrahydrofuran (300 ml, 0.12 mol) was added dropwise to a solution of methyl 3-butenate (12.01 g, 0.12 mol) in tetrahydrofuran (5 ml) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred for 3 hours. This

reaction mixture was added dropwise to a solution of 2-[4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]-N-[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]acetamide obtained in Reference Example 4 (34.12 g, 0.06 mol), sodium methoxide (9.72 g, 0.18 mol) and (1,1'-bis-(diphenylphosphino)ferrocene)palladium dichloride (9.8 g, 0.012 mol) in tetrahydrofuran (150 ml) at room temperature under nitrogen atmosphere, and the mixture was refluxed for 17 hours. To the reaction mixture was added an aqueous solution of 1N hydrochloric acid, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and saturated saline, and dried over magnesium sulfate. The extract was concentrated, and roughly purified by silica gel column chromatography to obtain a crude product of methyl 4-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}butanoate (34.96 g). This was dissolved in a mixed solvent of ethanol (300 ml) and tetrahydrofuran (300 ml), an 2N aqueous solution of sodium hydroxide (118.5 ml, 0.237 mol) was added thereto, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture was extracted with water. The extract was washed with diethyl ether, neutralized with 6N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated saline, dried over magnesium sulfate,

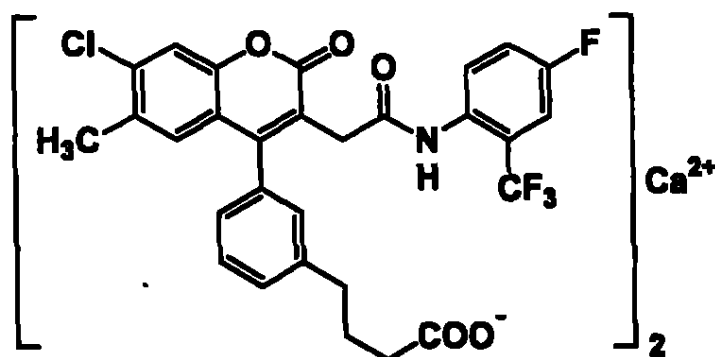
446
117

and concentrated. The residue was purified by column chromatography and then re-crystallized from acetonitrile to obtain the title compound (12.04 g): mp 196°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.77-1.89 (2H, m), 2.17-2.28 (5H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.34 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 7.68 (1H, s), 9.62 (1H, s), 12.04 (1H, s).

Example 9

Monocalcium bis(4-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}butanoate)



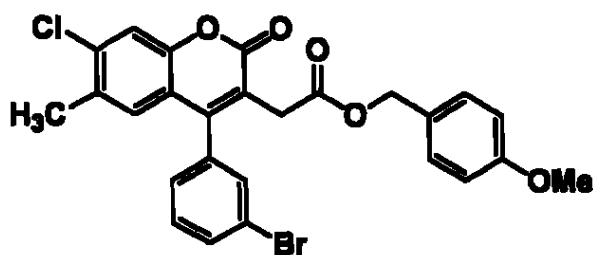
To a solution of 4-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}butanoic acid obtained in Reference Example 9 (26.7 g, 0.0463 mol) in acetone (534 ml) was added 25% aqueous ammonia (4 ml) at 50°C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 minutes. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in a mixture of acetonitrile

(534 ml) and water (107 ml). The reaction mixture was heated to 70°C, and a solution of calcium chloride (3.14 g, 0.0255 mol) in water (107 ml) was slowly added dropwise thereto. The reaction mixture was stirred at 70°C for 3.5 hours, water (214 ml) was added thereto and the mixture was further stirred at 70°C for 1 hour and at room temperature for 12 hours. Crystals obtained were collected by filtration, washed with water (100 ml) and dried at 50°C under reduced pressure to obtain the title compound (26.67 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 1.71-1.85 (2H, m), 2.03 (2H, t, J=7.1Hz), 2.20 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.2Hz), 3.30-3.44 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=7.7Hz), 7.50-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.77 (1H, s).

Reference Example 10

4-Methoxybenzyl [4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acetate]



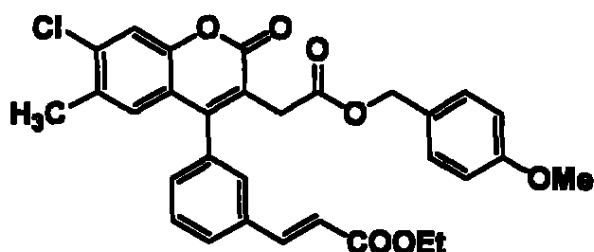
Potassium carbonate (1.52 g) was added to a solution of [4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]acetic acid obtained in Reference Example 3 (4.08 g) and

p-methoxybenzyl chloride (1.63 ml) in DMF (20 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 60 hours. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried
5 over magnesium sulfate, and concentrated to obtain the title compound (4.35 g, 82%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.88 (2H, ddd, J=8.8Hz, 2.8Hz, 2.0 Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.26 (2H, ddd, J=8.8Hz, 2.8Hz, 2.0 Hz), 7.32-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, ddd, J=8.8 Hz, 1.8 Hz, 1.2 Hz).

Reference Example 11

Ethyl (2E)-3-[3-(7-chloro-3-{2-[(4-methoxybenzoyl)oxy]-2-oxoethyl}-6-methyl-2-oxo-2-chromen-4-yl)phenyl]acrylate



15

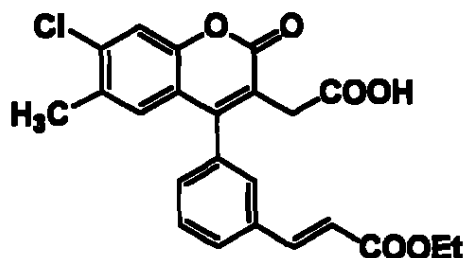
Palladium acetate (850 mg) and triphenylphosphine (2.0 g) were added to a solution of 4-methoxybenzyl [4-(3-bromophenyl)-7-chloro-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl]acetate obtained in Reference Example 10 (20 g), ethyl
20 acrylate (5.1 ml) and triethylamine (6.3 ml) in DMF (100 ml), and the mixture was stirred at 100°C for 4 hours. The reaction mixture was diluted with water and extracted with

ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (developing solvent: ethyl acetate-hexane=1:3) to obtain the title compound as
5 crystals (17 g, 36%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.34 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 5.05 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=16.2Hz), 6.78 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.7Hz), 7.20-7.25 (3H, m), 7.38-7.42 (2H, m),
10 7.51 (1H, t, J=7.8Hz), 7.64-7.72 (2H, m).

Reference Example 12

(7-Chloro-4-(3-((1E)-3-ethoxy-3-oxo-1-propen-1-yl]phenyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acetic acid



15 Trifluoroacetic acid (12 ml) was added to a mixture of ethyl (2E)-3-[3-(7-chloro-3-{2-[(4-methoxybenzoyl)oxy]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2-chromen-4-yl]phenyl]acrylate obtained in Reference Example 11 (2.95 g) and anisole (2 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 30
20 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure, water was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with

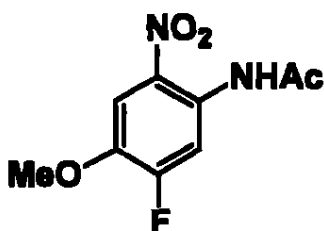
120
121

water, dried over magnesium sulfate and concentrated to obtain the title compound as crystals (2.0 g, 87%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 2.28 (3H, s), 3.36 (1H, d, J=16.8Hz), 3.44 (1H, d, J=16.8Hz),
5 4.26 (2H, q, J=7.2Hz), 6.48 (1H, d, J=13.2Hz), 6.80 (1H, s),
7.26-7.29 (1H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz),
7.67-7.73 (2H, m).

Reference Example 13

N-(5-Fluoro-4-methoxy-2-nitrophenyl)acetamide



10

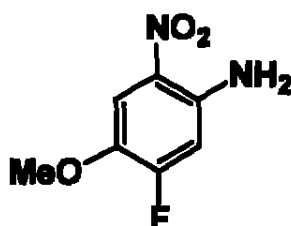
Acetic anhydride (5 ml) was added to 3-fluoro-4-methoxyaniline (5.0 g), and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature, and nitric acid (2.3 ml) was added dropwise
15 thereto. The mixture was stirred for 30 minutes, and water was added thereto. The resulting precipitate was collected and washed with water to obtain the title compound as crystals (5.7 g, 71%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.94 (3H, s),
20 7.80 (1H, d, J=8.4Hz), 8.66 (1H, d, J=10.5Hz), 10.39 (1H, brs).

Reference Example 14

121
122

5-Fluoro-4-methoxy-2-nitroaniline

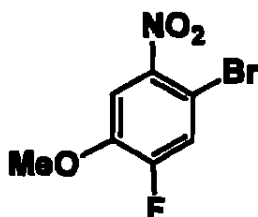


N-(5-Fluoro-4-methoxy-2-nitrophenyl)acetamide obtained in Reference Example 13 (5.7 g) was suspended in ethanol (20 ml), and 6N hydrochloric acid (100 ml) was added thereto. The mixture was refluxed for 30 minutes. The reaction mixture was ice-cooled, and the resulting precipitate was collected and washed with water to obtain the title compound as crystals (4.1 g, 88%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 6.00 (1H, brs), 6.54 (1H, d, J=14.7Hz), 7.68 (1H, d, J=8.7Hz).

Reference Example 15

1-Bromo-5-fluoro-4-methoxy-2-nitrobenzene



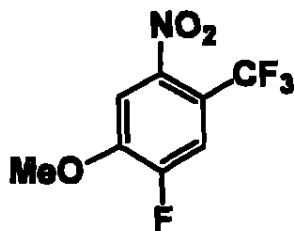
5-Fluoro-4-methoxy-2-nitroaniline obtained in Reference Example 14 (4.1 g) was dissolved in a mixed solvent of water (20 ml) and 1,4-dioxane (10 ml), 48% hydrobromic acid (12 ml) was added to the solution under refluxing, and then the mixture was refluxed for 15 minutes.

The reaction mixture was cooled to 0°C, sodium nitrite was added dropwise thereto, and the mixture was stirred at 0°C for 15 minutes. The resulting mixture was added dropwise to a solution of copper (I) bromide (3.6 g) in a mixture of water (20 ml) and 48% hydrobromic acid (12 ml) at 0°C. The mixture was stirred at 60°C for 15 minutes, cooled to room temperature, and further stirred for 1 hour. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (developing solvent: ethyl acetate-hexane=1:8) to obtain the title compound as crystals (5 g, 91%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.96 (3H, s), 7.46 (1H, d, J=9.9Hz), 7.58 (1H, d, J=8.1Hz).

Reference Example 16

1-Fluoro-2-methoxy-4-nitro-5-(trifluoromethyl)benzene



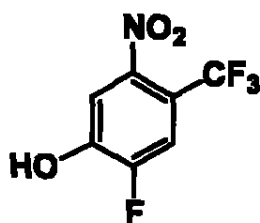
Copper (I) bromide (0.16 g) and FSO₂CF₂CO₂Me (4.2 ml) were added to a solution of 1-bromo-5-fluoro-4-methoxy-2-nitrobenzene obtained in Reference Example 15 (5 g) in DMF (40 ml), and the mixture was stirred at 80°C overnight

under atmosphere. The reaction mixture was cooled to room temperature, an aqueous saturated solution of sodium bicarbonate was added thereto, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (developing solvent: ethyl acetate-hexane=1:8) to obtain the title compound as an oily substance (3.1 g, 79%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.03 (3H, s), 7.53 (1H, d, J=10.8Hz), 7.56 (1H, d, J=7.2Hz).

Reference Example 17

2-Fluoro-5-nitro-4-(trifluoromethyl)phenol



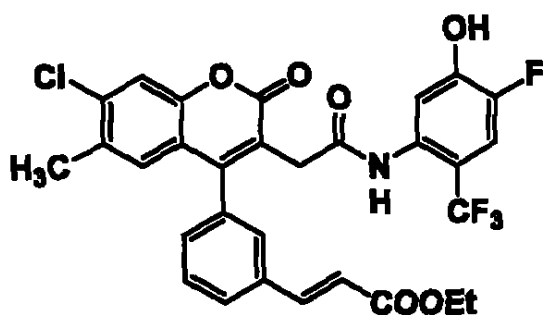
A 1N solution of boron tribromide in dichloromethane (15 ml) was added dropwise to a solution of 1-fluoro-2-methoxy-4-nitro-5-(trifluoromethyl)benzene obtained in Reference Example 16 (1.4 g) in dichloromethane (5 ml) with ice-cooling. After stirring at room temperature overnight, water and 1N hydrochloric acid was added to the reaction mixture. After stirring for 30 minutes, an organic layer was separated, washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by

column chromatography (developing solvent: ethyl acetate-hexane=1:3) to obtain the title compound as crystals (0.5 g, 38%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 6.72 (1H, brs), 7.55 (1H, d, J=10.5Hz), 7.62 (1H, d, J=7.5Hz).

Reference Example 18

Ethyl (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-5-hydroxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate



10

Raney-Ni (0.5 g) was added to a solution of 2-fluoro-5-nitro-4-(trifluoromethyl)phenol obtained in Reference Example 17 (0.5 g) in THF (5 ml), and the mixture was stirred for 2 hours in a hydrogen atmosphere. The catalyst was removed by filtration and the catalyst was washed with THF. The combined filtrate and washings were diluted with THF to obtain a solution of 5-amino-2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenol in THF (50 ml).

DMF (one drop) was added to a solution of (7-chloro-4-{3-[(1E)-3-ethoxy-3-oxo-1-propen-1-yl]phenyl}-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl)acetic acid obtained in Reference

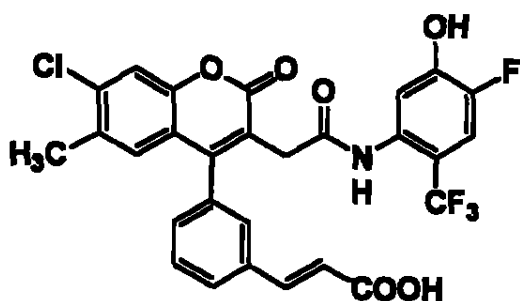
20

Example 12 (800 mg) in THF (20 ml), and oxalyl chloride (0.2 ml) was added dropwise thereto. After stirring for 30 minutes, the reaction mixture was concentrated, the above-mentioned solution of 5-amino-2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenol in THF (50 ml) was added to the residue, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated, and the residue was purified by column chromatography (developing solvent: ethyl acetate-hexane=1:3) to obtain the title compound as crystals (0.84 g, 74%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.31 (1H, t, J=6.9Hz), 2.28 (3H, s), 3.42 (1H, d, J=14.7Hz), 3.62 (1H, d, J=14.7Hz), 4.23 (2H, q, J=6.9Hz), 6.48 (1H, d, J=15.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=10.2Hz), 7.34 (1H, d, J=7.5Hz), 7.37 (1H, s), 7.56-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, brs), 8.50 (1H, brs).

Reference Example 19

(2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-5-hydroxy-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl)phenyl]acrylic acid



Ethyl (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-5-hydroxy-2-

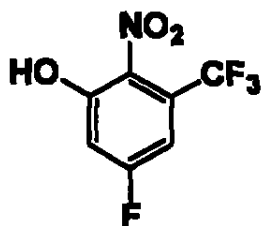
22
17

(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate obtained in Reference Example 18 (0.84 g) was dissolved in a mixture of THF (40 ml) and ethanol (40 ml), and 2N aqueous sodium hydroxide solution (5 ml) was added thereto. After stirring for 5 hours, the reaction mixture was concentrated, and 1N hydrochloric acid was added to the residue, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated to obtain the title compound as crystals (0.346 g, 43%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.26 (3H, s), 3.34 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=16.2Hz), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.35 (1H, d, J=8.4Hz), 7.50 (1H, d, J=11.4Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 9.52 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

Reference Example 20

5-Fluoro-2-nitro-3-(trifluoromethyl)phenol



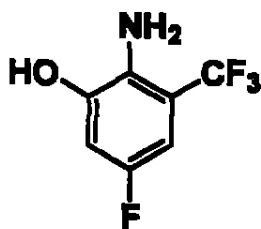
5-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol (1.27 g) was dissolved in acetic acid (3 ml) and water (1.5 ml), and nitric acid (3.0 ml) was added thereto. The reaction mixture was stirred at 50°C for 30 minutes. After cooling,

water was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ether. The extract was washed with an aqueous saturated sodium bicarbonate solution and water, dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by column chromatography (developing solution: ethyl acetate-hexane=1:3) to obtain the title compound as oil (0.33 g, 21%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.06 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 7.15 (1H, m). 25 as an oil: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.92 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.7Hz), 7.02 (1H, m).

Reference Example 21

2-Amino-5-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol

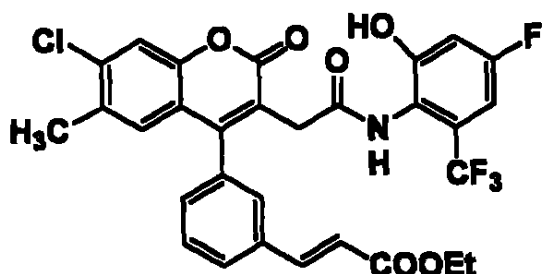


5-Fluoro-2-nitro-3-(trifluoromethyl)phenol obtained in Reference Example 20 was dissolved in ethanol (15 ml), 10% Pd-C (100 mg) was added to the solution, and the mixture was stirred overnight in a hydrogen atmosphere. The catalyst was removed by filtration and the reaction mixture was concentrated to obtain the title compound as oil (0.22 g, 77%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 6.67 (1H, d, J=8.7Hz), 6.77 (1H, d, J=8.1Hz).

Reference Example 22

Ethyl (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-hydroxy-6-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate



5

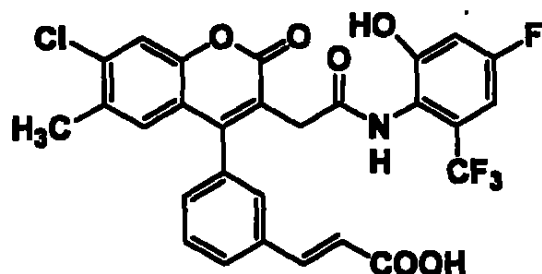
DMF (one drop) was added to a solution of (7-chloro-4-
{(3-[(1E)-3-ethoxy-3-oxo-1-propen-1-yl]phenyl)-6-methyl-2-
oxo-2H-chromen-3-yl}acetic acid (430 mg) in THF (20 ml),
10 and oxalyl chloride (0.11ml) was added dropwise thereto.
After stirring for 1 hour, the reaction mixture was
concentrated. The residue was dissolved in THF (10 ml), 2-
amino-5-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenol obtained in
Reference Example 21 (0.22 g) was added thereto, and the
15 mixture was stirred overnight. Water was added to the
reaction mixture, and the mixture was extracted with water.
The extract was washed with 1N hydrochloric acid, an
aqueous saturated sodium bicarbonate solution and water,
dried over magnesium sulfate, and concentrated. The
20 residue was purified by column chromatography (developing
solvent: ethyl acetate-hexane=1:3) to obtain the title

compound as crystals (0.31 g, 45%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 2.31 (3H, s), 3.48 (1H, d, J=14.7Hz), 3.54 (1H, d, J=14.7Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 6.51 (1H, d, J=15.9Hz), 6.88 (1H, s), 5 6.95 (2H, d, J=8.1Hz), 7.35 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.61 (1H, t, J=8.1Hz), 7.72 (2H, m), 8.21 (1H, brs).

Reference Example 23

(2E)-3-{3-[7-Chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-hydroxy-6-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
10 2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylic acid



Ethyl (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-{[4-fluoro-2-hydroxy-6-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
2H-chromen-4-yl]phenyl}acrylate obtained in Reference
15 Example 22 (0.31 g) was dissolved in a mixture of THF (5 ml) and ethanol (5 ml), and 2N aqueous sodium hydroxide solution (1.5 ml) was added thereto. After stirring for 5 hours, the reaction mixture was concentrated. To the residue was added 1N hydrochloric acid and the mixture was
20 extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over magnesium sulfate and concentrated to

130
B1

obtain the title compound as crystals (0.155 g, 52%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.25 (3H, s), 3.33 (2H, m),
6.57 (1H, d, J=16.2Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.37 (1H, d,
J=7.5Hz), 7.57-7.69 (4H, m), 7.91 (1H, d, J=7.5Hz), 9.17
5 (1H, brs), 10.53 (1H, brs), 12.32 (1H, brs).

In the following Formulation Examples and Experimental
Examples, Compounds A to E mean the following compounds.

Compound A: monocalcium bis((2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-
[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-
10 methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate) trihydrate,

Compound B: (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-
(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate
tris(hydroxymethyl)methylamine salt

15 Compound C: (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-
(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate diethanolamine salt

Compound D: monocalcium bis(3-[3-[6-chloro-3-(2-[[4-
fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-7-
20 methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]propionate)

Compound E: monocalcium bis(4-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-
fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-
methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]butanoate

Formulation Example

25 A lipid-rich plaque regressing agent or an ACAT

inhibitor containing the compound of the present invention as an active ingredient can be produced, for example, by the following formulations.

5 In the following formulations, as ingredients (additives) other than an active ingredient, products listed in Japanese Pharmacopoeia, Japanese Pharmaceutical Codex or Japanese Pharmaceutical Excipients can be used.

1. Capsule

- (1) Compound A: 10 mg
- 10 (2) Lactose: 90 mg
- (3) Microcrystalline Cellulose: 70 mg
- (4) Magnesium stearate: 10 mg

One capsule 180 mg

(1), (2), (3) and 1/2 of (4) are mixed and then
15 granulated. To this is added the remainder of (4) and the entire is encapsulated into a gelatin capsule.

2. Tablet

- (1) Compound A: 2.705 mg
- (2) Mannitol: 438.295 mg
- 20 (3) Microcrystalline Cellulose: 90 mg
- (4) Povidone: 30 mg
- (5) Croscarmellose Sodium: 30 mg
- (6) Magnesium stearate: 9 mg
- (7) Hydroxypropylmethylcellulose 16.72 mg
- 25 (8) Macrogol: 3.6 mg

132
133

(9) Titanium Dioxide: 3.6 mg

(10) Ferric Oxide: 0.08 mg

One tablet 624 mg

(1), (2), (3) and (4) are granulated. To this granule,
5 (5) and (6) are added and compressed into a tablet. The
resulting tablet was coated with the aqueous solution of
the mixture of (7), (8), (9) and (10) to give the film
coated tablet.

3. Injection formulation

10 (1) Compound A: 10 mg

(2) Inositol: 100 mg

(3) Benzyl alcohol: 20 mg

One ampoule 130 mg

(1), (2) and (3) are dissolved in distilled water for
15 injection to make the total volume 2 ml, and charged in an
ampoule. All steps are performed aseptically.

4. Capsule

(1) Compound B: 10 mg

(2) Lactose: 90 mg

20 (3) Microcrystalline Cellulose: 70 mg

(4) Magnesium stearate: 10 mg

One capsule 180 mg

(1), (2), (3) and 1/2 of (4) are mixed and then
granulated. To this is added the remainder of (4) and the
25 entire is encapsulated into a gelatin capsule.

5. Tablet

	(1) Compound B:	2.705 mg
	(2) Mannitol:	438.295 mg
	(3) Microcrystalline Cellulose:	90 mg
5	(4) Povidone:	30 mg
	(5) Croscarmellose Sodium:	30 mg
	(6) Magnesium stearate:	9 mg
	(7) Hydroxypropylmethylcellulose	16.72 mg
	(8) Macrogol:	3.6 mg
10	(9) Titanium Dioxide:	3.6 mg
	(10) Ferric Oxide:	0.08 mg
	One tablet	624 mg

(1), (2), (3) and (4) are granulated. To this granule, (5) and (6) are added and compressed into a tablet. The resulting tablet was coated with the aqueous solution of the mixture of (7), (8), (9) and (10) to give the film coated tablet.

6. Injection formulation

	(1) Compound B:	10 mg
20	(2) Inositol:	100 mg
	(3) Benzyl alcohol:	20 mg
	One ampoule	130 mg

(1), (2) and (3) are dissolved in distilled water for injection to make the total volume 2 ml, and charged in an ampoule. All steps are performed aseptically.

134
135

7. Capsule

- (1) Compound C: 10 mg
- (2) Lactose: 90 mg
- (3) Microcrystalline Cellulose: 70 mg
- 5 (4) Magnesium stearate: 10 mg

One capsule 180 mg

(1), (2), (3) and 1/2 of (4) are mixed and then granulated. To this is added the remainder of (4) and the entire is encapsulated into a gelatin capsule.

10 8. Tablet

- (1) Compound C: 2.705 mg
- (2) Mannitol: 438.295 mg
- (3) Microcrystalline Cellulose: 90 mg
- (4) Povidone: 30 mg
- 15 (5) Croscarmellose Sodium: 30 mg
- (6) Magnesium stearate: 9 mg
- (7) Hydroxypropylmethylcellulose 16.72 mg
- (8) Macrogol: 3.6 mg
- (9) Titanium Dioxide: 3.6 mg
- 20 (10) Ferric Oxide: 0.08 mg

One tablet 624 mg

(1), (2), (3) and (4) are granulated. To this granule, (5) and (6) are added and compressed into a tablet. The resulting tablet was coated with the aqueous solution of
25 the mixture of (7), (8), (9) and (10) to give the film

435
135

coated tablet.

9. Injection formulation

	(1) Compound C:	10 mg
	(2) Inositol:	100 mg
5	(3) Benzyl alcohol:	20 mg
	One ampoule	130 mg

(1), (2) and (3) are dissolved in distilled water for injection to make the total volume 2 ml, and charged in an ampoule. All steps are performed aseptically.

10. Capsule

	(1) Compound D:	10 mg
	(2) Lactose:	90 mg
	(3) Microcrystalline Cellulose:	70 mg
	(4) Magnesium stearate:	10 mg
15	One capsule	180 mg

(1), (2), (3) and 1/2 of (4) are mixed and then granulated. To this is added the remainder of (4) and the entire is encapsulated into a gelatin capsule.

11. Tablet

20	(1) Compound D:	2.705 mg
	(2) Mannitol:	438.295 mg
	(3) Microcrystalline Cellulose:	90 mg
	(4) Povidone:	30 mg
	(5) Croscarmellose Sodium:	30 mg
25	(6) Magnesium stearate:	9 mg

5	One tablet	624 mg
---	------------	--------

10

(1) Compound D:	10 mg
(2) Inositol:	100 mg
(3) Benzyl alcohol:	20 mg

15

13. Capsule

20

25

granulated. To this is added the remainder of (4) and the entire is encapsulated into a gelatin capsule.

14. Tablet

	(1) Compound E:	2.705 mg
5	(2) Mannitol:	438.295 mg
	(3) Microcrystalline Cellulose:	90 mg
	(4) Povidone:	30 mg
	(5) Croscarmellose Sodium:	30 mg
	(6) Magnesium stearate:	9 mg
10	(7) Hydroxypropylmethylcellulose	16.72 mg
	(8) Macrogol:	3.6 mg
	(9) Titanium Dioxide:	3.6 mg
	(10) Ferric Oxide:	0.08 mg
	One tablet	624 mg

15 (1), (2), (3) and (4) are granulated. To this granule, (5) and (6) are added and compressed into a tablet. The resulting tablet was coated with the aqueous solution of the mixture of (7), (8), (9) and (10) to give the film coated tablet.

20 15. Injection formulation

	(1) Compound E:	10 mg
	(2) Inositol:	100 mg
	(3) Benzyl alcohol:	20 mg
	One ampoule	130 mg

25 (1), (2) and (3) are dissolved in distilled water for

injection to make the total volume 2 ml, and charged in an ampoule. All steps are performed aseptically.

Experimental Example 1 (Oral absorbability)

5 The oral absorbability of the compound of the present invention will be illustrated by the following Experimental Example.

[Method] Male New Zealand white rabbits (n=3) were forced to take Compound A, B or X orally (0.5% suspension in methylcellulose, the dose was 10 mg/kg in terms of
10 Compound X). A blood level of Compound X was measured with time to determine the maximum blood level (Cmax) and time required for reaching the maximum blood level (Tmax).

Compound X: (2E)-3-{3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
15 2H-chromen-4yl]phenyl}acrylic acid described in International Publication WO02/06264.

[Results] The results are shown in Table 1. When Compound A or B was administered orally, a blood level higher than that of oral administration of Compound X was
20 observed.

Table 1

	Compound A	Compound B	Compound X
Cmax (ng/mL)	132±29	150±60	17±3
Tmax (h)	0.67±0.29	1.17±0.76	1.33±0.58

As seen from these results, the compound of the present invention shows excellent oral absorbability.

Experimental Example 2 (ACAT inhibitory activity)

[Preparation of mouse abdominal macrophage microsome ACAT]

According to the method of Hakamada et al. (Experimental Medicine Supplement vol.14, No.12, Circulation Research Protocol, p, 49-52, 1996), an abdominal macrophage was taken from a thioglycolate-stimulated C57BL6J mouse and cultured for 24 hours in a RPMI 1640-25 mM HEPES (pH7.0) medium containing rabbit β -very low density lipoprotein (β -VLDL, 150 μ g cholesterol/ml) which had been prepared by the method of Ishii et al. (Ishii I et al., Arterioscler, Thromb., 12, 1139-1145, 1992). The abdominal macrophage was then collected by centrifugation (4°C, 1,000 rpm, 5 minutes) and sonicated. The sonicated liquid was centrifuged (4°C, 5000rpm, 15 minutes) and then ultracentrifuged (4°C, 50,000rpm, 90 minutes) to prepare a microsome. The microsome thus obtained was used for measuring ACAT inhibitory activity of a test compound as mouse abdominal macrophage microsome ACAT.

[Method for measuring ACAT inhibitory activity]

A mixture of a test compound, cholesterol-albumin-containing-Tris-HCL buffer (pH 7.5) and mouse abdominal macrophage microsome ACAT was pre-incubated at 37°C for 10 minutes, and ^3H -oleyl-CoA was added to react at 37°C for 20 minutes. A solution composed of chloroform-methyl alcohol-

distilled water (2:2:1 v/v) was added to stop the reaction, and produced cholesteryl ester (CE) was extracted with shaking. The extract was subjected to silica gel thin chromatography (petroleum ether:diethyl ether:acetic acid = 9:1:0.1 v/v), and the resulting ^3H -CE fraction was measured with a scintillation counter.

ACAT inhibiting rate was calculated from the proportion based on ACAT activity without a test compound, and an IC_{50} value was calculated as the concentration of a test compound showing ACAT inhibiting rate 50%. As a result, IC_{50} value of the compound A was 1956 nM.

As apparent from the above results, the compound of the present invention has excellent ACAT inhibitory activity, and useful as a novel arteriosclerosis treating agent that results in inhibiting formation of and regressing an arteriosclerotic lesion.

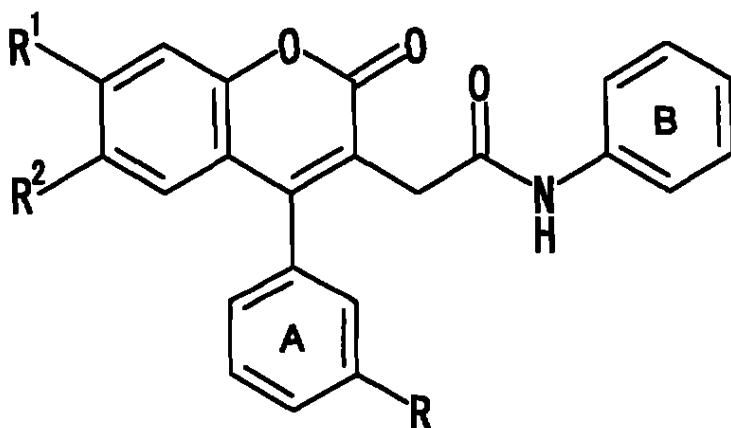
Industrial applicability

Since the compound of the present invention has excellent lipid-rich plaque regressing activity or/and ACAT inhibitory activity, excellent physicochemical properties and oral absorbability, they are useful as a medicament for preventing or treating, coronary syndrome such as myocardial infarction and unstable angina; peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction,

cerebral apoplexy, arteriosclerosis, atherosclerosis, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome and metabolism syndrome, etc. in a mammal (e.g. mouse, rat, rabbit, dog, cat, cow, pig, monkey, human etc.) or preventing or
5 treating restenosis after PTCA or after stent placement.

CLAIMS

1. An alkaline earth metal salt or an organic amine salt of a compound represented by the formula [I]:



5

wherein R^1 and R^2 are each a hydrogen atom, a halogen atom, or an optionally substituted linear hydrocarbon group; ring A is an optionally further substituted benzene ring; ring B is an optionally substituted benzene ring; R is a carboxyl group or a linear hydrocarbon group substituted with a carboxyl group.

10

2. The compound according to claim 1, which is a hydrate.

3. The compound according to claim 1, wherein R^1 and R^2 are each a halogen atom or an optionally substituted C_{1-7} alkyl group.

15

4. The compound according to claim 1, wherein ring B is a benzene ring which is substituted with a halogenated alkyl group and/or a halogen atom.

5. The compound according to claim 1, wherein R is a group

represented by the formula $-(CH_2)_n-R'$ wherein R' is an
carboxyl group and n is an integer of 0 to 6.

6. The compound according to claim 1, wherein R is a group
represented by the formula $-(CH=CH)_n-R'$ wherein R' is a
5 carboxyl group and n is an integer of 1 to 3.

7. The compound according to claim 1, which is an alkaline
earth metal salt.

8. The compound according to claim 1, wherein the alkaline
earth metal salt is a calcium salt.

10 9. The compound according to claim 1, which is an organic
amine salt.

10. The compound according to claim 9, wherein the organic
amine salt is a primary amine salt.

11. The compound according to claim 10, wherein the primary
15 amine salt is a tris(hydroxymethyl)methylamine salt.

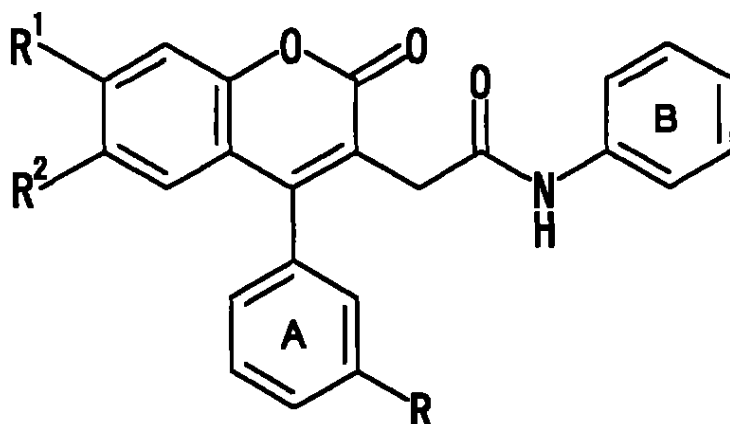
12. The compound selected from the group consisting of
monocalcium bis((2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-
(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-
2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate), (2E)-3-[3-[7-chloro-3-(2-
20 [[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-
methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate

tris(hydroxymethyl)methylamine salt, (2E)-3-[3-[7-chloro-3-
(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-
6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]acrylate
25 diethanolamine salt, monocalcium bis(3-[3-[6-chloro-3-(2-

44
143

[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-7-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]propionate) and monocalcium bis(4-[3-[7-chloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-2-oxoethyl)-6-methyl-2-oxo-2H-chromen-4-yl]phenyl]butanoate), or a hydrate thereof.

13. A process for producing an alkaline earth metal salt of a compound represented by the formula [I]:



wherein each symbol is as defined in claim 1, which comprises reacting a compound represented by the formula [I] with an alkaline earth metal hydroxide or an alkaline earth metal hydride, or reacting an alkaline metal salt of a compound represented by the formula [I] with an alkaline earth metal halide.

14. A crystal of the compound according to claim 1.

15. A medicament comprising the compound according to claim 1 or a crystal thereof.

16. The medicament according to claim 15, which is an oral preparation.

17. The medicament according to claim 15, which is a lipid-rich plaque regressing agent or an ACAT inhibitor.

18. The medicament according to claim 15, which is a prophylactic or therapeutic agent against coronary syndrome,

5 myocardial infarction, unstable angina, coronary artery restenosis after PTCA or stent placement, peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction, cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome or metabolic syndrome, or an agent for regressing, inhibiting
10 progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion.

19. The agent for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion according to claim 18, which is combined with a HMG-CoA
15 reductase inhibitor.

20. A method for regressing a lipid-rich plaque or inhibiting ACAT in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound according to claim 1 to the mammal.

20 21. A method for preventing or treating coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery restenosis after PTCA or stent placement, peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction, cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome or
25 metabolic syndrome, or regressing, inhibiting progression

146
147

of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion in a mammal, which comprises administering an effective amount of the compound according to claim 1 to the mammal.

5 22. The method for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion according to claim 21, which comprises administering the compound according to claim 1 in combination with a HMG-CoA reductase inhibitor.

10 23. Use of the compound according to claim 1 for production of a lipid-rich plaque regressing agent or an ACAT inhibitor.

24. Use of the compound according to claim 1 for production of a prophylactic or therapeutic agent against coronary syndrome, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery restenosis after PTCA or stent placement, peripheral artery occlusion, hyperlipemia, cerebral infarction, cerebral apoplexy, Alzheimer's disease, multiple risk syndrome or metabolic syndrome, or an agent for regressing,
15 inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or atherosclerotic lesion.
20

25. The use of the compound according to claim 1 for production of an agent for regressing, inhibiting progression of or stabilizing an arteriosclerotic or
25 atherosclerotic lesion according to claim 24, which is

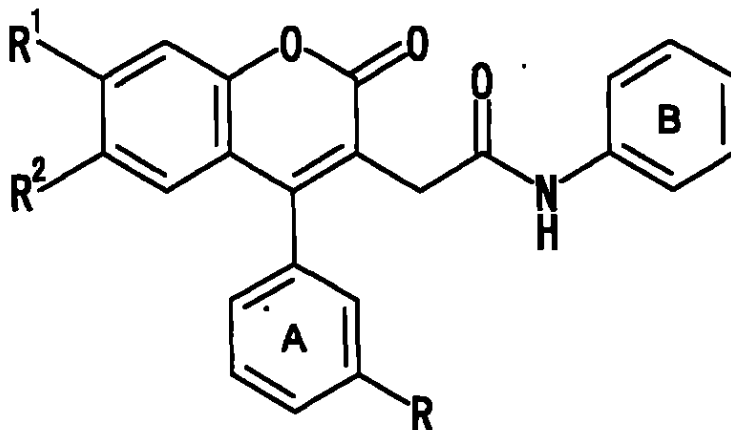
147
148

123

combined with a HMG-CoA reductase inhibitor.

ABSTRACT

The present invention relates to an alkaline earth metal salt or an organic amine salt of a compound
5 represented by the formula [I]:



wherein R¹ and R² are each a hydrogen atom, a halogen atom,
or an optionally substituted linear hydrocarbon group; ring
A is an optionally further substituted benzene ring; ring B
10 is an optionally substituted benzene ring; R is a carboxyl
group or a linear hydrocarbon group substituted with a
carboxyl group and the like.

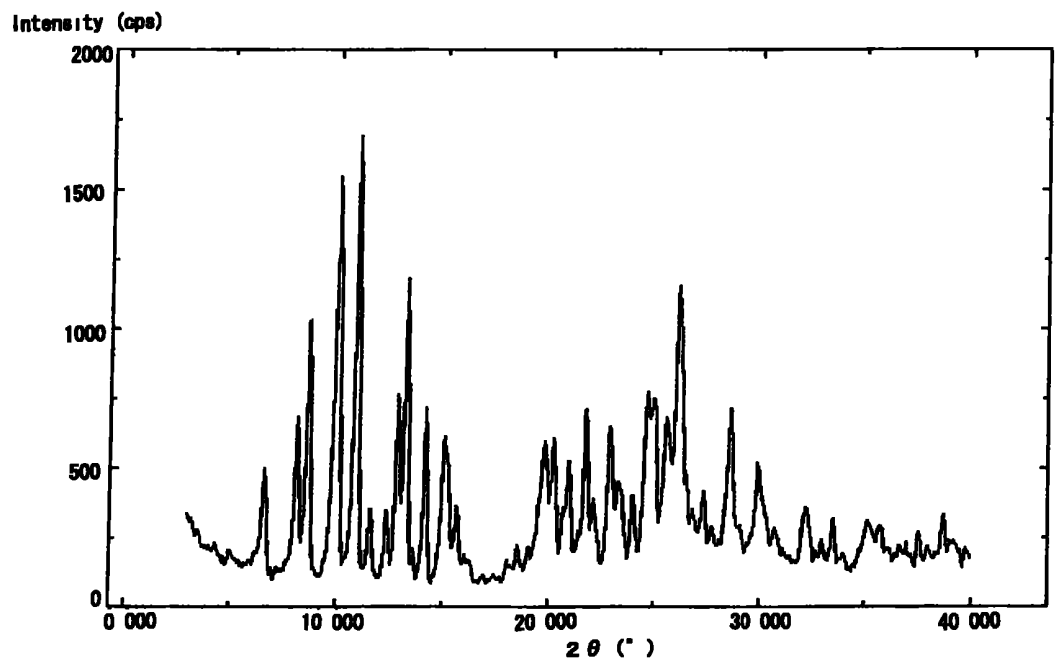


Fig 1

1/3

149

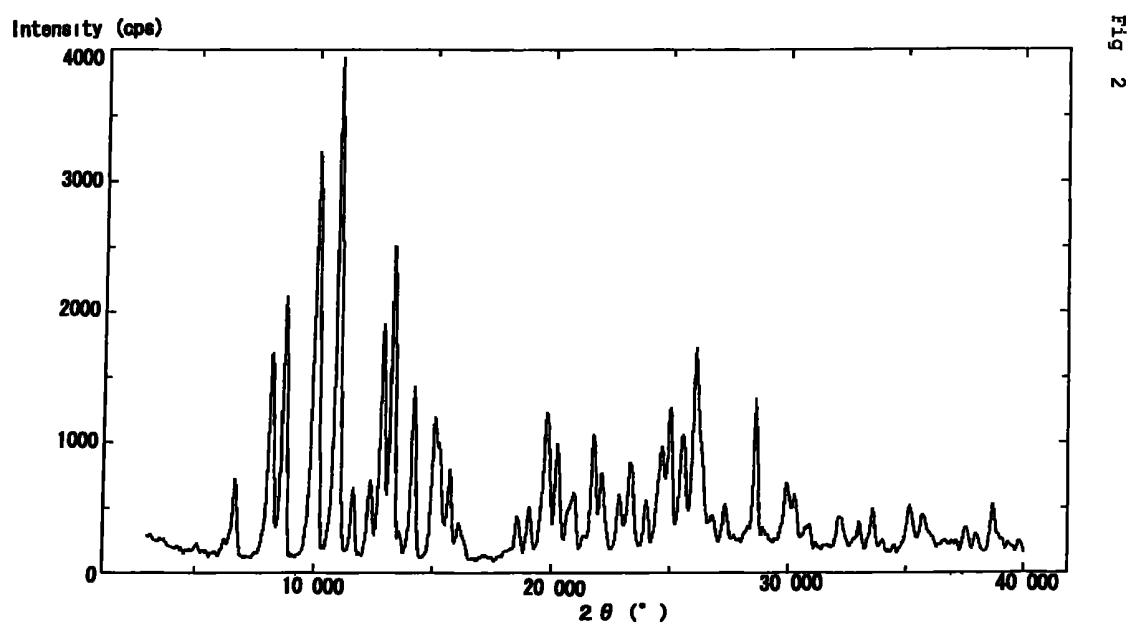
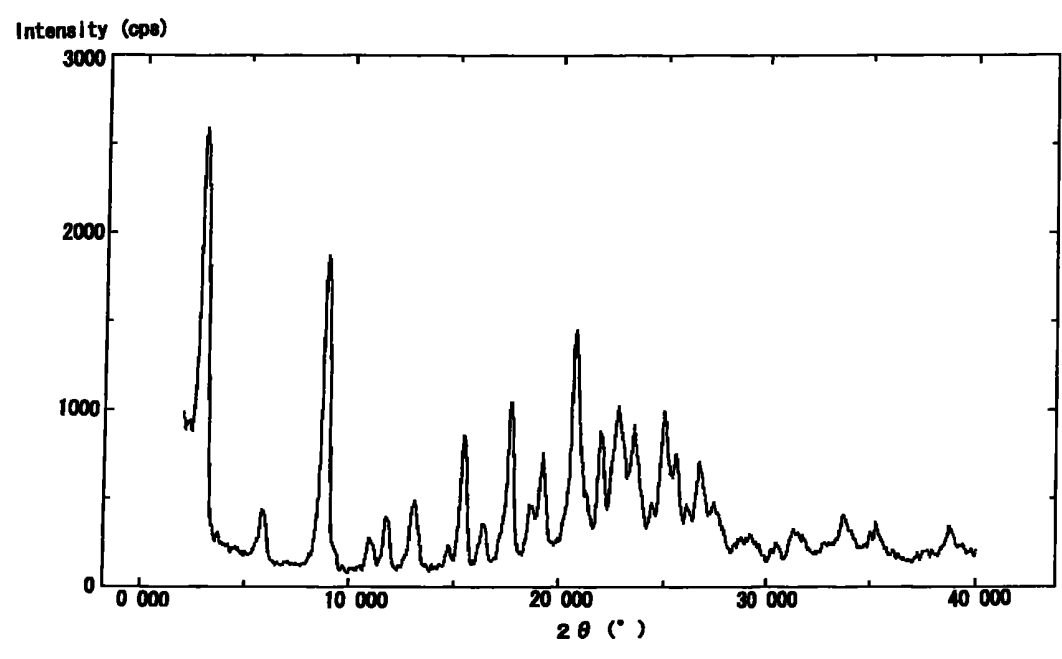


Fig 2

Fig 3



DERIVADO DE CUMARINA Y USO DEL MISMO**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un derivado de
5 coumarina novedoso que tiene actividad de regresión de placas
ricas en lípidos y/o actividad inhibidora de acil transferasa
de colesterol de coenzima A de acilo (ACAT, por sus siglas en
inglés), el cual tiene propiedades superiores como
medicamento para prevenir o tratar el síndrome coronario tal
10 como infarto al miocardio, angina inestable y similares,
oclusión arterial periférica, hiperlipemia, infarto cerebral,
apoplejía cerebral, arteriosclerosis, aterosclerosis,
enfermedad de Alzheimer, o similares.

15 Antecedentes de la Invención

El síndrome coronario (por ejemplo, angina inestable,
infarto al miocardio, muerte repentina isquémica, y
similares) se causa por ruptura de una placa arterial
coronaria (ateroma) seguido por formación de un trombo y la
20 oclusión resultante del lumen de una arteria coronaria. La
oclusión de una arteria periférica se causa por la ruptura de
una placa arterial (ateroma) seguido por formación de un
trombo y la oclusión resultante del lumen de una arteria
periférica. Estas enfermedades se relacionan cercanamente a
25 las características de una placa, y una placa rica en lípidos

formada por acumulación de lípidos que retienen macrófago tal como colesterol extensivamente en la pared interna de un bazo sanguíneo, se considera que causa síndrome coronario y oclusión arterial periférica. Una placa rica en lípidos formada en la arteria carótida o bazo intracerebral se considera que causa apoplejía cerebral o infarto al miocardio. En consecuencia, la regresión y remoción de una placa rica en lípidos son muy importantes para prevenir o tratar el síndrome coronario tal como infarto al miocardio y angina inestable así como oclusión arterial periférica, apoplejía cerebral, o infarto cerebral. También, ya que una placa rica en lípidos se observa en un humano cuyo nivel de colesterol en la sangre no es alto y una placa rica en lípidos una vez formada es difícil de remover, es deseable un agente capaz de una regresión efectiva de la placa rica en lípidos.

Antes de esto, se conocía que los derivados de coumarina de una estructura particular tienen actividad de regresión de placa rica en lípidos y/o actividad inhibidora de ACAT, y son útiles para prevenir o tratar síndrome coronario y similares (W002/06264 y W003/059900).

Descripción Detallada de la Invención

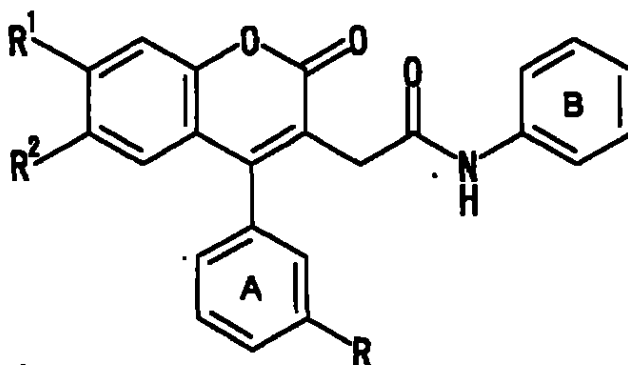
La presente invención se dirige a proporcionar compuestos novedosos los cuales son clínicamente útiles

además como un medicamento para prevenir o tratar un síndrome coronario tal como infarto al miocardio y angina inestable, así como oclusión de arteria periférica, apoplejía cerebral o infarto cerebral.

5 Los presentes inventores encuentran que las sales novedosas de derivados de coumarina tienen una estructura particular que posee propiedades excelentes inesperadas (por ejemplo, propiedades fisicoquímicas tales como capacidad de cristalización, estabilidad y similares) así como capacidad
10 de absorbencia oral, regreso de placas ricas en lípidos potencialmente in vivo, y pueden ser compuestos extremadamente superiores clínicamente como un agente para prevenir o tratar un síndrome coronario tal como infarto al miocardio y angina inestable, así como oclusión arterial
15 periférica, apoplejía cerebral, infarto cerebral o similares, que resulta en el término de la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a:

(1) una sal de metal alcalinotérreo o una sal de amina orgánica de un compuesto representado por la fórmula [I]:



en donde R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidrocarburo lineal opcionalmente substituido; el anillo A es un anillo de benceno substituido además opcionalmente; el anillo B es un anillo de benceno opcionalmente substituido; R es un grupo carboxilo o un grupo hidrocarburo lineal substituido con un grupo carboxilo;

(2) el compuesto de conformidad con el anterior (1), el cual es hidrato;

10 (3) el compuesto de conformidad con el anterior (1), en donde R^1 y R^2 son cada uno un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente substituido;

(4) el compuesto de conformidad con el anterior (1), en donde el anillo B es un anillo de benceno el cual es substituido con un grupo alquilo halogenado y/o un átomo de halógeno;

(5) el compuesto de conformidad con el anterior (1), en donde R es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_n-R'$ en donde R' es un grupo carboxilo y n es un entero de 0 hasta 6;

20 (6) el compuesto de conformidad con el anterior (1), en donde R es un grupo representado por la fórmula $-(CH=CH)_n-R'$ en donde R' es un grupo carboxilo y n es un entero de 1 hasta 3;

(7) el compuesto de conformidad con el anterior (1), el cual es una sal de metal alcalinotérreo;

(8) el compuesto de conformidad con el anterior (7), en donde la sal de metal alcalinotérreo es una sal de calcio;

(9) el compuesto de conformidad con el anterior (1), el cual es una sal de amina orgánica;

5 (10) el compuesto de conformidad con el anterior (9), en donde la sal de amina orgánica es una sal de amina primaria;

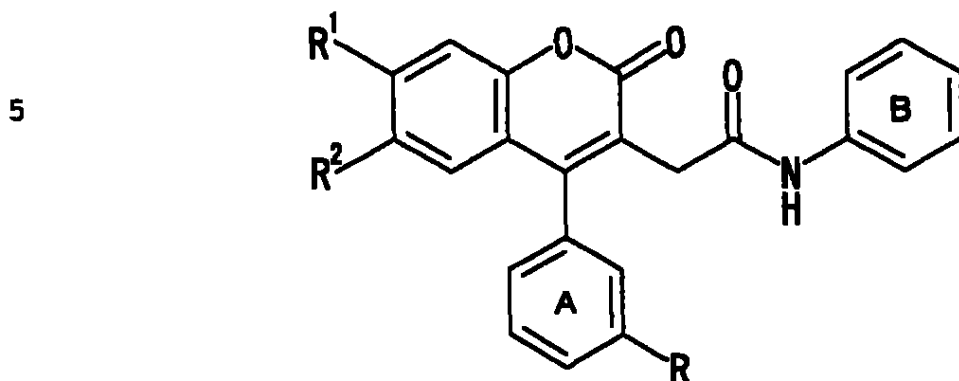
(11) el compuesto de conformidad con el anterior (10), en donde la sal de amina primaria es una sal de tris(hidroximetil)metilamina;

10 (12) un compuesto seleccionado del grupo que consiste de *ver foto 29*
croton bis((2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]acrilato) de monocalcio, sal de (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-

15 (trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]acrilato de tris(hidroximetil)metilamina, sal de (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]acrilato de dietanolamina, bis(3-[3-[6-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]propionato) de monocalcio y bis(4-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]butanoato) de monocalcio, o un hidrato

25 del mismo;

(13) un proceso para producir una sal de metal alcalinotérreo de un compuesto representado por la fórmula [I]:



10 en donde cada símbolo es como se define arriba, que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I] con un hidróxido de metal alcalinotérreo o un hidruro de metal alcalinotérreo, o hacer reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto representado por la fórmula
15 [I] con un haluro de metal alcalinotérreo;

(14) un cristal del compuesto de conformidad con el anterior (1);

(15) un medicamento que comprende el compuesto de conformidad con el anterior (1) o un cristal del mismo;

20 (16) el medicamento de conformidad con el anterior (15), el cual es una preparación oral;

(17) el medicamento de conformidad con el anterior (15), el cual es un agente de regresión de placa rica en lípidos o un inhibidor ACAT;

25 (18) el medicamento de conformidad con el anterior (15),

el cual es un agente profiláctico o terapéutico contra síndrome coronario, infarto al miocardio, angina inestable, restenosis arterial coronaria después de la colocación de endoprótesis vascular o PTCA, oclusión arterial periférica, hiperlipemia, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple o síndrome metabólico, o un agente de regresión, inhibición del progreso de un estabilizador o una lesión arteriosclerótica o aterosclerótica;

10 (19) el agente de regresión, inhibición del progreso de o estabilizar una lesión arteriosclerótica o aterosclerótica de conformidad con el anterior (18), el cual se combina con un inhibidor de reductasa HMG-CoA;

(20) un método para regresión de una placa rica en lípidos o inhibición ACAT en un mamífero, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con el anterior (1) al mamífero;

(21) un método para prevenir o tratar síndrome coronario, infarto al miocardio, angina inestable, restenosis arterial coronaria después de la colocación de endoprótesis vascular o PTCA, oclusión arterial periférica, hiperlipemia, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple o síndrome metabólico, o regresión, inhibición del progreso o estabilizar una lesión arteriosclerótica o aterosclerótica en un mamífero, el cual

comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de conformidad con el anterior (1) al mamífero;

(22) el método de regresión, inhibir el progreso de o estabilizar una lesión arteriosclerótica o aterosclerótica de conformidad con el anterior (21), el cual comprende administrar al compuesto de conformidad con el anterior (1) en combinación con un inhibidor de reductasa HMG-CoA;

(23) el uso del compuesto de conformidad con el anterior (1) para la producción de un agente de regresión de placa rica en lípidos o un inhibidor ACAT;

(24) el uso del compuesto de conformidad con el anterior (1) para la producción de un agente profiláctico o terapéutico contra síndrome coronario, infarto al miocardio, angina inestable, restenosis arterial coronaria después de la colocación de endoprótesis vascular o PTCA, oclusión arterial periférica, hiperlipemia, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple o síndrome metabólico, o un agente de regresión, inhibición del progreso de o estabilizar una lesión arteriosclerótica o aterosclerótica;

(25) el uso del compuesto de conformidad con el anterior (1) para la producción de un agente de regresión, inhibición del progreso o estabilizar una lesión arteriosclerótica o aterosclerótica de conformidad con el anterior (24), el cual se combina con un inhibidor de reductasa HMG-CoA; y similares.

Breve Descripción de las Figuras

Fig. 1 es el patrón de difracción de polvos de rayos X de los cristales obtenidos por el Ejemplo 1.

Fig. 2 es el patrón de difracción de polvos de rayos X de los cristales obtenidos por el Ejemplo 2.

Fig. 3 es el patrón de difracción de polvos de rayos X de los cristales obtenidos por el Ejemplo 3.

Descripción Detallada de la Invención

10 En la fórmula [I], R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidrocarburo lineal opcionalmente substituido.

Como el "grupo hidrocarburo lineal" del "grupo hidrocarburo opcionalmente substituido lineal" representado por R^1 y R^2 , por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo y similares se usan. Alternativamente, un grupo en el cual dos o tres de los enlaces carbono a carbono de un grupo alquilo se convierten a enlaces dobles, tales como un grupo alcadienilo o un grupo alcatrienilo puede usarse.

20 Como el grupo alquilo, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 7 átomos de carbono se usa y, preferiblemente, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo se usa.

Como el grupo alquenilo, por ejemplo, un grupo alquenilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono tales como etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo o sec-butenilo se usa y preferiblemente, por ejemplo, un grupo alquenilo que tiene 2 hasta 4 átomos de carbono tales como etenilo, propenilo, isopropenilo o isobutenilo se usa.

Como el grupo alquinilo, un grupo alquinilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono tales como etinilo, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo o sec-butinilo se usaron y preferiblemente, un grupo alquinilo que tiene 2 hasta 4 átomos de carbono tales como etinilo, propinilo, isopropinilo o isobutinilo se usan.

Los ejemplos del grupo en el cual dos o tres de los enlaces carbono a carbono de un grupo alquilo se convierten en enlaces dobles incluyen un grupo en el cual dos o tres de los enlaces carbono a carbono de un grupo alquilo C_{3-7} lineal o ramificado (preferiblemente, grupo alquilo lineal) se convierten a enlaces dobles y, preferiblemente, un grupo alcadienilo que tiene 4 hasta 6 átomos de carbono tales como butadienilo, y un grupo alcatrienilo tales como 1,3,5-hexatrienilo se usaron.

Como el grupo hidrocarburo lineal, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono es preferible, y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado tal

como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo es particularmente preferible.

Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido lineal" representado por R^1 y R^2 incluyen un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo tiol opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido y similares. El "grupo hidrocarburo lineal" puede ser sustituido con 1 hasta 5 (preferiblemente, 1 hasta 3) de estos sustituyentes opcionales en posiciones sustituibles.

Los ejemplos del "grupo arilo" del "grupo arilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo arilo C_{6-16} tal como fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo y similares. Inter alia, un grupo arilo C_{6-10} tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares es preferible. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo arilo incluye (i) un grupo alcoxi C_{1-6} halogenado opcionalmente (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, trifluorometoxi, etc.), (ii) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), (iii) un

grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, etc.) y similares. El grupo arilo puede ser substituido con 1 hasta 2 de estos substituyentes opcionales.

5 Los ejemplos del "grupo cicloalquilo" del "grupo cicloalquilo opcionalmente substituido" incluye un grupo cicloalquilo C_{3-7} tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Un substituyente para el grupo cicloalquilo y el número de los
10 substituyentes son similares a aquellos para el grupo arilo opcionalmente substituido anteriormente.

Los ejemplos del "grupo cicloalquenilo" del "grupo cicloalquenilo opcionalmente substituido" incluyen un grupo cicloalquenilo C_{3-6} tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo,
15 ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. Un substituyente para el grupo cicloalquenilo y el número de substituyentes son similares a aquellos del grupo arilo opcionalmente substituido anteriormente mencionado.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico" del "grupo
20 heterocíclico opcionalmente substituido" incluyen un grupo heterocíclico aromático y un grupo heterocíclico no aromático saturado o no saturado (grupo heterocíclico alifático) el cual contiene al menos uno, preferiblemente 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno
25 como un átomo que constituye un sistema de anillo (átomo en

el anillo). El grupo heterocíclico no aromático es preferible.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" incluyen un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 hasta 6 miembros (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furazanilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, etc.) y un grupo heterocíclico fusionado aromático en el cual 2 hasta 3 de los anillos de 5 hasta 6 miembros (el anillo heterocíclico monocíclico aromático de 5 hasta 6 miembros anteriormente mencionado, anillo de benceno, etc.) se fusionan (por ejemplo: benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo[b]tienilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 1H-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, acridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, fenantrizinilo, fenantrolinilo, indolizinilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, pirazolo[1,5-

a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridilo, 1,2,4-triazolo[4,3-b]piridazinilo, etc.). Inter alia, un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 hasta 6 miembros tales como furilo, tienilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo se prefiere.

Los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo monocíclico no aromático de 4 hasta 9 miembros heterocíclico tales como oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo y similares (en particular, un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de oxígeno o un átomo de azufre además de un átomo de nitrógeno, tal como pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y 3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo), un grupo heterocíclico fusionado de 1 hasta 2 (preferiblemente 1) de los grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos antes mencionados y 1 hasta 2 (preferiblemente 1) de los anillo de benceno, tales como 2,3-dihidroindolilo, 1,3-dihidroisoindolilo y similares, un grupo heterocíclico fusionado de 1 hasta 2 (preferiblemente 1) de los grupos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos anteriormente mencionados y 1 hasta 2 (preferiblemente 1) del

grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 hasta 6 miembros anteriormente mencionados, y un grupo heterocíclico no aromático en el cual una parte o todos de los enlaces dobles del grupo heterocíclico monocíclico aromático anteriormente mencionado o grupo heterocíclico fusionado aromático se saturan, tales como 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y similares.

El grupo heterocíclico puede ser substituido con 1 hasta 4, preferiblemente 1 hasta 2 substituyentes. Los ejemplos de tal substituyente incluyen un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo, etc.), un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente halogenado (por ejemplo, fenilo), un grupo hidroxí-arilo C_{6-12} (por ejemplo, 4-hidroxifenilo), un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo), un grupo aralquilo C_{7-15} (por ejemplo, bencilo), un grupo alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, propoxietilo, etc.), un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tienilo, furilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.), un grupo hidroxí, un grupo oxo, un grupo tioxo y similares.

Los ejemplos de un sustituyente para el "grupo amino opcionalmente substituido" (incluyendo un grupo amino y un grupo amino mono- o di-substituido) incluyen un grupo alquilo (C_{1-6}) inferior opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, etc.), un grupo arilo C_{6-12} opcionalmente halogenado (por ejemplo, fenilo), un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.), un grupo alquilo C_{1-4} -carbonilo opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, etc.), un grupo arilo C_{6-12} -carbonilo (por ejemplo, benzoilo, etc.), un grupo alquilo C_{1-4} -sulfonilo opcionalmente halogenado, y un grupo alcoxi C_{1-4} alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado. Además, los dos substituyentes de un grupo amino di-substituido pueden ser tomados junto con el átomo de nitrógeno para formar un "grupo amino cíclico". El "grupo amino cíclico" incluye un grupo amino cíclico (preferiblemente de 5 hasta 6 miembros) 3 hasta 8 miembros tales como 1-azetidínilo, 1-pirrolidínilo, piperidínilo, morfolínilo, tiomorfolínilo (el átomo de azufre puede oxidarse), y 1-piperazínilo el cual puede substituirse en la posición 4 con alquilo inferior opcionalmente substituido

(por ejemplo, alquilo C_{1-6} tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, etc.), aralquilo opcionalmente substituido (por ejemplo, aralquilo C_{7-10} tales como bencilo, fenetilo, etc.), arilo opcionalmente
5 halogenado (por ejemplo, arilo C_{7-10} tal como fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.) o similares.

Los ejemplos del "grupo alquilo opcionalmente substituido" incluye un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-hexilo, etc.) el cual
10 puede ser substituido con un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo) o similares.

Los ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente substituido" incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C_{1-16} opcionalmente halogenado, preferiblemente un grupo alcoxi
15 C_{1-4} opcionalmente halogenado, más preferiblemente un grupo alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi, etc.), un grupo alquilo C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, butilcarboniloxi, etc.), un grupo aminocarboniloxi, y un grupo mono- o di-
20 alquilaminocarboniloxi C_{1-4} .

Los ejemplos del "grupo tiol opcionalmente substituido" incluyen un grupo tiol, un grupo alquiltio C_{1-16} opcionalmente halogenado, preferiblemente grupo alquiltio C_{1-4} opcionalmente halogenado, más preferiblemente grupo alquiltio C_{1-4} (por
25 ejemplo, metiltio, etiltio, etc.) y un grupo heterocíclico-

tio de 5 hasta 9 miembros, el grupo heterocíclico contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, 5 pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.), tales como 2-piridiltio.

Los ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo (preferiblemente 10 Grupo alquilo C_{1-4} -carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo), un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo), un grupo alquilo C_{1-6} -sulfonilo opcionalmente halogenado (preferiblemente grupo alquilo C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo), un 15 grupo alquilo C_{1-6} -sulfinilo opcionalmente halogenado (preferiblemente grupo alquilo C_{1-4} -sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo alcoxi C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo, metoxisulfonilo), un grupo benciloxycarbonilo, un grupo cicloalquilo C_{3-6} -carbonilo, un grupo carbamoilo, un 20 grupo mono o di-alquilcarbamoilo C_{1-4} y similares.

Más específicamente, como un sustituyente para el grupo hidrocarburo lineal, 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno; un grupo amino; un grupo mono o di-alquilamino C_{1-4} ; un grupo carboxilo; un grupo alcóxicarbonilo 25 C_{1-4} ; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente

halogenado; un grupo cicloalquilo C_{3-6} ; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo alquiltio C_{1-4} opcionalmente halogenado; un grupo amino cíclico substituido con 1 hasta 2 substituyentes seleccionados de (i) un grupo alquilo C_{1-4} ,
5 (ii) un grupo alquilsulfonilo C_{1-4} , (iii) un grupo arilo C_{6-12} el cual puede ser substituido con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, (iv) un grupo aralquilo C_{7-15} , (v) un grupo alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , (vi) un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales
10 como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono y (vii) un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros los cuales pueden contener 1 hasta 3 heteroátomos tales como átomo de oxígeno y átomo de azufre además de un átomo de
15 nitrógeno, más específicamente, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, etc.); un grupo alquilo C_{1-4} -carbamoilamino; un grupo aminocarboniloxi; un grupo mono o di-alquilaminocarboniloxi C_{1-4} ; un grupo alquilsulfonilamino C_{1-4} ; un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonilo; un
20 grupo benciloxicarbonilo; un grupo carboxilo; un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo; un grupo cicloalquilo C_{3-6} -carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono o di-alquilcarbamoilo C_{1-4} ; un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} ; un grupo alquilo C_{1-4} -carboniloxi; un grupo amino substituido con alquilo C_{1-4} y un
25 grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros que contiene 1

hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono; un grupo amino substituido con alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄-carbonilo; un grupo amino substituido con alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₂-carbonilo; un grupo alquilo C₁₋₆-carbonilo; un grupo mono o di-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄; un grupo heterocíclico-tio de 5 hasta 9 miembros, el grupo heterocíclico contiene de 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono; y un grupo oxo se usan.

Como cada uno de R¹ y R², un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo), un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente substituido (preferiblemente grupo alquilo C₁₋₄ tales como metilo, etilo y propilo, particularmente preferiblemente metilo), un grupo alqueno C₂₋₆ opcionalmente substituido (preferiblemente etenilo) y similares son preferidos. Inter alia, un átomo de halógeno y un grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente substituido son preferibles. El "grupo alquilo C₁₋₇" del "grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente substituido" puede tener un grupo oxo como tal substituyente. Cuando el grupo alquilo C₁₋₇ es substituido con un grupo oxo en la posición α , esto puede formar un alcanilo C₁₋₇ tal como formilo y acetilo.

Como un substituyente para el "grupo alquilo C₁₋₇ opcionalmente substituido", se prefieren, por ejemplo,

(i) un grupo hidroxilo,

(ii) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, dimetilamino, dietilamino),

(iii) un grupo amino substituido con alquilo C₁₋₄ y un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.) (por ejemplo, metil(2-
10 piridil)amino),

(iv) un grupo amino substituido con alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, metil(metilcarbonil)amino),

(v) un grupo amino substituido con alquilo C₁₋₄ y arilo C₆₋₁₂-carbonilo (por ejemplo, metil(benzoil)amino),
15

(vi) un grupo mono o di-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, butoxipropilamino),

(vii) a un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de un átomo de nitrógeno, el cual puede ser substituido con arilo C₆₋₁₂ opcionalmente substituido con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), un átomo de halógeno, un grupo hidroxil y alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituido (por
20
25 ejemplo, fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 3-

metilfenilo), alquilsulfonilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilsulfonilo), aralquilo C₇₋₁₅ opcionalmente substituido con 1 hasta 4 substituyentes seleccionados de un átomo de halógeno, grupo hidroxí y alquilo C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, bencilo), alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, propoxietilo, etc.), un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, thienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo), un grupo hidroxí y similares (por ejemplo, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo) (preferiblemente piperazinilo substituido con un grupo fenilo en la posición 4; en donde el grupo fenilo puede ser halogenado),

(viii) un grupo alquilo C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, butilcarboniloxi, etc.),

(ix) un grupo heterocíclico-tio de 5 hasta 9 miembros, el grupo heterocíclico que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, thienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.), tales como 2-piridiltio.

Como un sustituyente para el grupo alqueno C_{2-6} , por ejemplo, alcoxi C_{1-4} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo) es preferible.

Como R^1 y R^2 , un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-7} 5 opcionalmente sustituido y similares (en particular, metilo) son preferibles, respectivamente, y particularmente, R^1 es un átomo de halógeno y R^2 es un grupo alquilo C_{1-7} (en particular, metilo).

En la fórmula [I], el anillo A representa un anillo de 10 benceno sustituidos además opcionalmente.

En la fórmula [I], el anillo B representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido.

En la fórmula [I], un sustituyente para un anillo de benceno opcionalmente sustituido además representado por el 15 anillo A o un anillo de benceno opcionalmente sustituido representado por el anillo B incluye

(i) un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 20 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, isopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, butilo, etc.);

(ii) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo amino (por ejemplo, aminometilo, 2-aminoetilo, etc.);

(iii) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo mono 25 o di-alquilamino C_{1-4} (por ejemplo, metilaminometilo,

dimetilaminometilo, 2-metilaminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, etc.);

(iv) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo carboxilo (por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, etc.);

5 (v) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, etc.);

(vi) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo hidroxilo (por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.);

10 (vii) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo alcoxi C₁₋₄ el cual puede ser substituido con un grupo alcoxi C₁₋₄ o un grupo fenoxi (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, etc.);

(viii) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, 15 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.);

(ix) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo);

(x) un grupo nitro;

(xi) un grupo ciano;

20 (xii) un grupo hidroxilo;

(xiii) un grupo alcoxi C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, etc.), grupo alcoxi C₁₋₄ el cual puede ser substituido con un grupo 25 alcoxi C₁₋₄ o un grupo fenoxi;

(xiv) un grupo alquiltio C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, etc.), un grupo alquiltio C₁₋₄ el cual puede ser substituido con un grupo
5 alcoxi C₁₋₄ o un grupo fenoxi;

(xv) un grupo amino;

(xvi) un grupo mono o di-alquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.);

10 (xvii) un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además del átomo de nitrógeno, específicamente, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo,
15 morfolinilo, etc.);

(xviii) un grupo alquilo C₁₋₄-carbamoilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino, butirilamino, etc.);

(xix) un grupo aminocarboniloxi;

(xx) un grupo mono- o di-alquilamino C₁₋₄-carboniloxi
20 (por ejemplo, metilaminocarboniloxi, etilaminocarboniloxi, dimetilaminocarboniloxi, dietilaminocarboniloxi, etc.);

(xxi) un grupo alquilsulfonilamino C₁₋₄ (por ejemplo, metilsulfoniloamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino. etc.);

25 (xxii) un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilo (por ejemplo,

metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo,
isobutoxycarbonilo, etc.);

(xxiii) un grupo benciloxycarbonilo;

(xxiv) un grupo carboxilo;

5 (xxv) un grupo alquilo C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, butilcarbonilo, etc.);

(xxvi) un cicloalquilo C_{3-6} carbonilo (por ejemplo, ciclohexilcarbonilo, etc.);

(xxvii) un grupo carbamoilo;

10 (xxviii) un grupo mono o di-alquilcarbamoilo C_{1-4} (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, butilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo, etc.);

(xxix) un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, etc.);

15 cicloalquilsulfonilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, etc.);

(xxx) un grupo alquilo C_{1-6} substituido con un grupo aminocíclico (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como
20 un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además del átomo de nitrógeno, específicamente, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-3(2H)-ilo, morfolinilo, etc.) substituido con 1 ó 2 substituyentes seleccionados de (a) alquilo C_{1-4} (por ejemplo,
25 metilo), (b) alquilsulfonilo C_{1-4} (por ejemplo,

metilsulfonilo), (c) un grupo arilo C₆₋₁₂ el cual puede tener alquilo C₁₋₄ opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilo, trifluorometilo), halógeno (por ejemplo, flúor, cloro) o un grupo hidroxilo (por ejemplo, fenilo, naftilo, hidroxifenilo, metilfenilo, clorofenilo, etc.), (d) aralquilo C₇₋₁₅ (por ejemplo, bencilo, etc.), (e) alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, propoxietilo, etc.), (f) un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.), (g) hidroxilo, tiol, oxo y tioxo (por ejemplo, morfolinometilo, 4-fenil-1-piperazinilmetilo, 2-morfolinoetilo, 3-piperazinilpropilo, 4-metilsulfonil-piperazinilmetilo, 4-bencil-1-piperazinilmetilo, 4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinilmetilo, 4-hidroxipiperidinilmetilo, 4-hidroxil-4-fenil-piperidilmetilo, 4-fenilpiperidilmetilo, 4-(2-piridil)-1-piperazinilmetilo, 4-(4-hidroxifenil)-1-piperazinilmetilo, (4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)metilo, etc.);

(xxxi) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo alquilo C₁₋₆-carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, butilcarboniloxi, etc.);

25 (xxxii) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo

amino substituido con alquilo C_{1-4} y un grupo heterocíclico de 5 hasta 9 miembros que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.) (por ejemplo, metil(2-piridil)amino);

(xxxiii) un grupo alquilo C_{1-4} substituido con un grupo amino substituido con alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} -carbonilo (por ejemplo, metil(metilcarbonil)amino);

(xxxiv) un grupo alquilo C_{1-4} substituido con un grupo amino substituido con alquilo C_{1-4} y arilo C_{6-12} -carbonilo (por ejemplo, metil(benzoil)amino);

(xxxv) un grupo alquilo C_{1-4} substituido con un grupo alquilo C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, butilcarboniloxi, etc.);

(xxxvi) un grupo alquilo C_{1-4} substituido con un grupo mono o di-alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} (por ejemplo, butoxipropilamino);

(xxxvii) un grupo alquilo C_{1-4} substituido con un grupo heterocíclico-tio de 5 hasta 9 miembros, el grupo heterocíclico que contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre además de átomos de carbono (por ejemplo, tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo,

180
181

benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, etc.),
tales como 2-piridiltio;

(xxxviii) un grupo oxo;

(xxxix) un grupo alcoxi C₁₋₄-carbonilalquenilo C₂₋₆ (por
5 ejemplo, metoxicarbonilvinilo, etc.);

(xxxx) un grupo alquenilo C₂₋₆ substituido con un grupo
carboxilo (por ejemplo, carboxivinilo, etc.);

(xxxxi) un grupo alquilo C₁₋₄ substituido con un grupo
ciano (por ejemplo, cianometilo, etc.);

10 (xxxixii) un grupo arilo C₆₋₁₀ (por ejemplo, fenilo,
naftilo, etc.), fenoxi, benzoilo, fenoxicarbonilo, fenil-
alquilcarbamoilo C₁₋₄, fenilcarbamoilo, fenil-alquilo C₁₋₄-
carbonilamino, benzoilamino, fenil-alquilsulfonilo C₁₋₄,
fenilsulfonilo, fenil-alquilsulfinilo C₁₋₄, fenil-
15 alquilsulfonilamino C₁₋₄ o fenilsulfonilamino [cada grupo
fenilo o cada grupo naftilo puede ser substituido con 1 hasta
3 substituyentes tales como un grupo alquilo C₁₋₄ (por
ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, etc.),
un grupo alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi,
20 i-propiloxi, n-butiloxi etc.), un átomo de halógeno (por
ejemplo, cloro, bromo, yodo, etc.), un grupo hidroxilo, un
grupo benciloxi, un grupo amino, un grupo mono o di-
alquilamino C₁₋₄ (por ejemplo, metilamino, dimetilamino,
etilamino, dietilamino, diisopropilamino, etc.), un grupo
25 nitro, y un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆ (por ejemplo, 1-

oxoetilo, 1-oxopropilo, 1-oxobutilo, etc.) en la posición sustituible] y similares. El anillo de benceno o el anillo aromático pueden ser substituidos con 1 hasta 5, preferiblemente 1 hasta 3 de estos substituyentes en las 5 posiciones sustituibles, en donde estos substituyentes pueden ser el mismo o diferente uno del otro.

Los ejemplos preferibles de tal substituyente incluyen (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, etc.), (ii) un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente halogenado 10 (por ejemplo, metilo, clorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.), (iii) un grupo cicloalquilo C_{3-6} (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, etc.), (iv) un grupo hidroxilo, (v) un grupo alcoxi C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metoxi, 15 difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, etc.), (vi) un grupo alquiltio C_{1-4} opcionalmente halogenado (por ejemplo, metiltio, trifluorometiltio, etiltio, etc.), (vii) un grupo amino, (viii) un grupo mono o di-alquilamino C_{1-4} (por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino 20 etc.), (ix) un grupo alcoxi C_{1-4} -carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonil etc.), (x) un grupo alquilo C_{1-6} substituido con un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de oxígeno y un 25 átomo de azufre además del átomo de nitrógeno,

específicamente, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, etc.) el cual puede ser substituido con grupo arilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.) (por ejemplo, morfolinometilo, 4-fenil-1-piperazinilmetilo, 2-
5 morfolinoetilo, 3-piperazinilpropilo, etc.) y (xi) un grupo carboxilo. Particularmente preferidos son (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, etc.), (ii) alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) (iii) un grupo cicloalquilo C₃₋₆ (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo,
10 etc.), (iv) un grupo hidroxilo, (v) un grupo alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), (vi) un grupo alquilo C₁₋₆ substituido con un grupo amino cíclico (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 hasta 9 miembros el cual contiene 1 hasta 3 heteroátomos tales como un átomo de oxígeno y un átomo de
15 azufre además del átomo de nitrógeno, específicamente, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, 3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo, morfolinilo, etc.) el cual puede ser substituido con un grupo arilo C₆₋₁₂ (por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.) (por ejemplo, morfolinometilo, 4-fenil-1-piperazinilmetilo,
20 2-morfolinoetilo, (4-fenil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetilo), 3-piperazinilpropilo, etc.) y (vii) un grupo carboxilo.

Como el anillo A, un anillo de benceno el cual puede además substituirse con un grupo alquilo, un grupo alquilo
25 halogenado o un átomo de halógeno además del substituyente

representado por R es preferible, un anillo de benceno el cual puede además ser substituido con un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado o un átomo de halógeno además del substituyente representado por R es además preferido, y
5 un anillo de benceno substituido con solamente el substituyente representado por R es particularmente preferible.

Como el anillo B, un anillo de benceno el cual puede ser substituido con un grupo alquilo halogenado y/o un átomo de
10 halógeno es preferiblemente y, inter alia, un anillo de benceno el cual puede ser substituido con un grupo alquilo C₁₋₄ halogenado (preferiblemente trifluorometilo) y/o un átomo de halógeno es particularmente preferible (más preferiblemente, un anillo de benceno substituido con un
15 grupo alquilo C₁₋₄ halogenado y/o un átomo de halógeno).

En la fórmula [I], R representa un grupo carboxilo o un grupo hidrocarburo lineal substituido con un grupo carboxilo.

Como el "grupo hidrocarburo lineal" del "grupo hidrocarburo lineal substituido con un grupo carboxilo"
20 representado por R, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo y similares se usan. Alternativamente, un grupo en el cual dos o tres de los enlaces carbono a carbono de un grupo alquilo se convierten en enlaces dobles, tales como un grupo alcadienilo puede
25 usarse.

Como el grupo alquilo, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 7 átomos de carbono se usa y, preferiblemente, por ejemplo, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butyl o tert-butilo se usan.

Como el grupo alquenilo, por ejemplo, un grupo alquenilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono tales como etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo o sec-butenilo se usan y, preferiblemente, por ejemplo, un grupo alquenilo que tiene 2 hasta 4 átomos de carbono tales como etenilo, propenilo o isopropenilo se usan.

Como el grupo alquinilo, un grupo alquinilo que tiene 2 hasta 6 átomos de carbono tales como etinilo, propinilo, isopropinilo, butinilo, isobutinilo o sec-butinilo se usan y preferiblemente, un grupo alquinilo que tiene 2 hasta 4 átomos de carbono tales como etinilo, propinilo o isopropinilo se usan.

Los ejemplos del grupo en el cual dos o tres de los enlaces carbono a carbono de un grupo alquilo se convierten a enlaces dobles incluyen un grupo en el cual dos o tres de los enlaces carbono a carbono de un grupo alquilo C_{3-7} lineal o ramificado (preferiblemente, grupo alquilo lineal) se convierten a enlaces dobles y preferiblemente, un grupo alcadienilo que tiene 4 hasta 6 átomos de carbono tales como

butadienilo, y un 1,3,5-hexatrienilo se usan.

Como el grupo hidrocarburo lineal, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 hasta 6 átomos de carbono es preferible, y un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo es particularmente preferible.

Como R, un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_n-R'$, en donde R' representa un grupo carboxilo y n representa un entero de 0 hasta 6; un grupo representado por la fórmula $-CH=CH-(CH_2)_{n'}-R'$, en donde R' representa un grupo carboxilo y n' representa un entero de 0 hasta 4; y un grupo representado por la fórmula $-(CH=CH)_n-R'$, en donde R' representa un grupo carboxilo y n representa un entero de 1 hasta 3, son preferibles. Inter alia, un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_n-R'$ y un grupo representado por la fórmula $(CH=CH)_n-R'$ son preferibles. n es preferiblemente un entero de 1 hasta 4 (más preferiblemente 2 ó 3), n' es preferiblemente un entero de 0 hasta 2 (más preferiblemente 0), y n es preferiblemente un entero de 1 hasta 2 (más preferiblemente 1).

La sal de metal alcalinotérreo o la sal de amina orgánica del compuesto representado por la fórmula [I] (de aquí en adelante, se abrevia como el compuesto de la presente invención en algunos casos) puede ser cualquier sal de metal alcalinotérreo o sales de amina orgánica, si aquellas son

sales de metal alcalinotérreo o sales de amina orgánica farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tal sal de metal alcalinotérreo incluyen sales del grupo carboxilo en el cual el compuesto representado por la fórmula [I] tiene un metal alcalinotérreo tal como calcio, magnesio, etc. Los ejemplos de tal sal de amina orgánica incluyen sales del grupo carboxilo en el cual el compuesto representado por la fórmula [I] tiene una base orgánica (por ejemplo, aminas primarias tales como tris(hidroximetil)metilamina, etanolamina y similares; aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares; y aminoácidos básicos tales como arginina, lisina, ornitina y similares).

Como la sal de metal alcalinotérreo del compuesto representado por la fórmula [I], la sal de calcio es preferible.

Como la sal de amina orgánica del compuesto representado por la fórmula [I], la sal de amina primaria es preferible, y la sal de tris(hidroximetil)metilamina es particularmente preferible.

Como el compuesto de la presente invención, la sal de metal alcalinotérreo del compuesto representado por la fórmula [I] es preferible, y la sal de calcio del compuesto representado por la fórmula [I] es particularmente preferible.

El compuesto de la presente invención puede ser un cristal, y tanto la forma de cristal sencillo y una mezcla de formas de cristal polimórficas se abarcan en el alcance del compuesto de la presente invención. Los cristales pueden producirse por cristalización de conformidad a un método de cristalización conocido per se. El compuesto de la presente invención es preferiblemente un cristal. Como el cristal del compuesto de la presente invención, el cristal de la sal de metal alcalinotérreo (en particular, la sal de calcio) del compuesto representado por la fórmula [I] es fácil de obtener, y es fácil de aislarse y purificarse. En consecuencia, la sal de metal alcalinotérreo (en particular, la sal de calcio) del compuesto representado por la fórmula [I] es particularmente preferible como un ingrediente activo de un medicamento.

Además, el compuesto de la presente invención puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.), y ambos solvato y no solvato (por ejemplo, no hidrato, etc.) se abarcan en el alcance de la presente invención. El número de hidratación del compuesto de la presente invención puede variar con la humedad continua, y un rango del número de hidratación puede ser no hidrato hasta decahidrato, preferiblemente desde monohidrato hasta tetrahidrato.

Además, el compuesto de la presente invención puede etiquetarse con un elemento isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{14}C , ^{35}S ,

¹²⁵I, etc.).

Entre el compuesto de la presente invención, bis((2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]acrilato) de
5 monocalcio; sal de (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]acrilato de tris(hidroximetil)metilamina;
sal de (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]acrilato de dietanolamina; bis(3-[3-[6-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]propionato) de
10 monocalcio; bis(4-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometilo)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromo-4-il]fenil]butanoato) de monocalcio; un hidrato de los
15 mismos y similares se usan preferiblemente.

La sal de metal alcalinotérreo del compuesto representado por la fórmula [I] puede producirse al hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula [I] con
20 un hidróxido de metal alcalinotérreo o un hidruro de metal alcalinotérreo, o hacer reaccionar una sal de metal alcalino del compuesto representado por la fórmula [I] con un haluro de metal alcalinotérreo.

Alternativamente, la sal de metal alcalinotérreo del
25 compuesto representado por la fórmula [I] puede producirse al

489
190

hacer reaccionar la sal de amonio del compuesto representado por la fórmula [I] con un haluro de metal alcalinotérreo.

El compuesto de la presente invención puede también producirse a partir del compuesto representado por la fórmula [I] por un método conocido per se o el método similar. Esto también es posible para cambiar sales por un método conocido per se o el método similar.

El compuesto representado por la fórmula [I] puede prepararse de conformidad con el método descrito, por ejemplo, en EP-A 585913, EP-A 602598, JP-A 6-263736, WO 02/06264 o WO 03/059900.

Cuando estos son isómeros ópticos del compuesto de la presente invención, estos isómeros ópticos individuales y una mezcla de los mismos se incluyen en el alcance de la presente invención. Si se desean, estos isómeros pueden ser ópticamente resueltos de conformidad a medios conocidos per se, o pueden ser preparados individualmente.

Ya que el compuesto de la presente invención es de baja toxicidad y seguro (por ejemplo, más superior como un medicamento a partir de los aspectos de toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, toxicidad cardíaca, interacción de fármaco, cardinogenicidad y similares) y tienen actividad de regresión de placa rica en lípidos, el compuesto de la presente

invención es útil para prevenir o tratar un síndrome coronario (agudo) tal como infarto al miocardio, angina inestable y similares; oclusión arterial periférica, restenosis después de plastia coronaria percutánea (PTCA),
5 restenosis después de colocación de endoprótesis vascular, insuficiencia cardíaca isquémica tal como infarto al miocardio y angina, arteriosclerosis, claudicación intermitente, apoplejía cerebral (por ejemplo, infarto cerebral, embolia cerebral, hemorragia cerebral), infarto
10 lacunar, demencia vascular cerebral, xantomatosis y similares de un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, cerdo, mono, humano, etc.), y son útiles como agente antiespumante.

Además, el compuesto de la presente invención tiene
15 actividad inhibidora de ACAT (preferiblemente, actividad inhibidora del macrofago ACAT, actividad inhibidora del subtipo 1 de ACAT), y pueden usarse como agente profiláctico o terapéutico seguro contra hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipoproteinemia de alta densidad,
20 hiperlipemia, aterosclerosis y enfermedades derivadas de los mismos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca isquémica tal como infarto al miocardio, y trastorno vascular cerebral tal como infarto cerebral o apoplejía cerebral) en un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, cerdo,
25 mono, humano, etc.).

El compuesto de la presente invención puede preferiblemente usarse para prevenir la presencia primaria y/o presencia secundaria de eventos cardiovasculares (por ejemplo, síndrome coronario (agudo), infarto cerebral y
5 similares) en pacientes de alto riesgo (pacientes que tienen riesgos tales como fumar, envejecimiento, género (masculino), historia o historia familiar de hiperlipemia, diabetes, hipertensión, infarto al miocardio, angina, apoplejía cerebral y similares).

10 La presente invención también proporciona un agente de regresión, suprimir el progreso de o estabilizar una lesión arteriosclerótica, el cual contiene el compuesto presente. Tal agente de regresión, suprimir el progreso de o estabilizar una lesión arteriosclerótica se usa preferiblemente en combinación
15 con un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

El compuesto de la presente invención puede también usarse como un agente profiláctico o terapéutico contra enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple y síndrome de metabolismo.

20 Ya que el compuesto de la presente invención es superior en capacidad de absorbencia después de la administración oral, es preferible que se administre como preparación oral.

En el tratamiento de estas enfermedades, el compuesto de la presente invención puede usarse solo o puede usarse en
25 combinación con otros componentes farmacéuticos incluyendo

otros agentes que disminuyen los lípidos o agentes que disminuyen el colesterol, agentes protectores miocárdiales, agentes que tratan enfermedad coronaria, agentes que tratan diabetes, agentes que tratan disfunción de tiroides, agentes

5 que tratan síndrome nefrótico, agentes que tratan osteoporosis y agentes que tratan insuficiencia renal crónica. En este caso, cada uno de estos compuesto se administra preferiblemente como una formulación oral o, si es necesario, puede ser administrada en una forma de supositorio

10 como una formulación rectal. En este caso, los ejemplos de un componente posible para combinarse incluye fibratos [por ejemplo, clofibrato, bezafibrato, gemfibrosilo, fenofibrato, Wy-1463, GW9578 etc.], ácido nicotínico, derivados y análogos de los mismos [por ejemplo, acipimox], probcol y análogos de

15 los mismos, resina que enlaza el ácido biliar [por ejemplo, colestiramina, colestipol, etc.], compuestos que suprimen la absorción de colesterol [por ejemplo, sitosterol, neomicina, etc.], compuestos que inhiben la biosíntesis de colesterol [por ejemplo, inhibidor de reductasa HMG-CoA tales como

20 lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atrovastatina, pitavastatina, rosuvastatina, etc.], inhibidores de escualeno epoxidasa [por ejemplo, NB-598 y análogos, etc.], y agentes que incrementan HDL debido a la inhibición de la proteína que transporta éster de colesterol,

25 inhibidores de la absorción de colesterol [por ejemplo,

ezetimibe], inhibidores del transportador del ácido íleo biliar [por ejemplo, HMR-1453-A, S-8921], inhibidores de escualeno sintasa [por ejemplo, TAK-475].

Todavía otros componentes posibles para combinarse son
5 ciclasa de oxidoesqualeno-lanosterol, por ejemplo, un derivado de decalina, un derivado de azadecalina y un derivado de indano.

Además, cuando se combinan con:

agentes que tratan diabetes [actos, losiglitazon,
10 kinedak, penfill, humalin, euglucon, glimicron, daonil, novolin, monotard, insulinas, glucobay, dimelin, rastinon, bacilcon, deamelin S, iszilinas, agente de biguanida];
agentes que tratan disfunción en la tiroides [glándula tiroides secada (tiroides), levotiroxina de sodio (tiradin-
15 S), liotironidina de sodio (tironina, Tironamin)];

agente que trata el síndrome nefrótico: prednisolona (predonina), prednisolona succinato de sodio (predoninae), metilprednisolona succinato de sodio (Solu-Medrol), betametasona (rinderon)]; vasodiladores [dipiridamol
20 (Persantin), diclorohidrato de dilazep (cornelian)]; agente que trata insuficiencia renal crónica [diuréticos [por ejemplo, furosemida (Lasix), bumetanida (lunetoron), azosemida (diart)], supresores (por ejemplo, inhibidor ACE (enalapril maleato (renivase)) y antagonista Ca
25 (manidipina), bloqueador del receptor α , bloqueador del

194
RS

receptor β , agonista del receptor II de angiotensina (candesartan cilexetil); en administración oral se prefieren.

En vista de que la actividad de regresión de placas
5 ricas en lípidos y la actividad inhibidora ACAT, el compuesto de la presente invención es adecuado para prevenir y tratar la formación de trombos. Para este propósito, el compuesto de la presente invención se administra solo o en combinación con los siguientes tratamientos conocidos, preferiblemente por
10 medio de una ruta oral:

agente para prevenir o tratar formación de trombos:
inhibidor anticoagulante [por ejemplo, heparina de sodio, heparina de potasio, warfarina de potasio (warfarina),
inhibidores de trombina (por ejemplo, ximelagatran),
15 inhibidores de FXa], agente trombolítico [por ejemplo, tPA, urocinasa], agente anti-plaquetas [por ejemplo, aspirina, sulfinpirazona (anturan), dipyridamol (persantina), ticlopidina (panaldina), cilostazol (pletaal), antagonista GPIIb/IIIa (ReoPro), clopidogrel];

20 agente vasodilatador coronario: nifedipina, diltiazem, nicorandil, agente de ácido nitroso;

agente protector del miocardio: abridor ATP-K cardiaco, antagonista de endotelina, antagonista de urotensina, o similares.

25 El compuesto de la presente invención pueden también

usarse contra las enfermedades anteriormente mencionadas, en combinación con una preparación biológica (por ejemplo, anticuerpos, preparación de vacuna, etc.) o como terapia combinada en combinación con terapia genética o similares.

- 5 Los ejemplos del anticuerpo y la preparación de vacuna incluyen, además de una preparación de vacuna contra la angiotensina II, una preparación de vacuna CESTP, un anticuerpo CESTP, un anticuerpo TNF α , un anticuerpo contra otra citoquina, una preparación de vacuna β amiloide, y
- 10 vacuna de diabetes tipo 1 (DIAPEP-277 de Peptor, etc.), un anticuerpo o una preparación de vacuna contra citoquina, renina o enzima de angiotensina y un producto de los mismos, un anticuerpo o una preparación de vacuna contra una enzima y una proteína involucrada en el metabolismo de lípidos en la
- 15 sangre, un anticuerpo o una vacuna contra una enzima y una proteína involucrada en un sistema de coagulación o fibrinólisis en la sangre, y un anticuerpo o una preparación de vacuna contra una proteína involucrada en un metabolismo de sacarido o resistencia a la insulina. Los ejemplos de
- 20 terapia genética incluyen terapia usando un gen relacionado a la citosina, una renina o enzima de angiotensina y un producto del mismo, terapia usando un señuelo de ADN tal como señuelo de NF κ B, terapia usando antisentido, terapia usando interferencia de ARN, terapia usando una relación de gen a
- 25 una enzima y una proteína que involucra un metabolismo de

lípidos en la sangre (por ejemplo, gen relacionado con el metabolismo, excreción y absorción de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL o fosfolípidos en la sangre), terapia usando un gen relacionado con una enzima y una
5 proteína (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF y VEGF) involucrados en terapia de vascularización dirigida a obstrucción de bazos periféricos o similares, terapia usando un gen relacionado con una proteína involucrada en un metabolismo de sacáridos o resistencia a la insulina y
10 antisentido contra citoquina tal como TNF. Alternativamente, el compuesto de la presente invención puede también usarse en combinación con terapia de vascularización utilizando regeneración de diversos órganos tales como regeneración de corazón, regeneración de riñón, regeneración de páncreas y
15 regeneración de bazos o trasplante de células de médula, (células de médula mononucleares, células madre de médula, etc.).

El compuesto de la presente invención puede usarse oralmente o parenteralmente por inyección, goteo,
20 administración de inhalación rectal o administración local y pueden usarse como es, o como una composición farmacéutica (por ejemplo, polvos, gránulos, tabletas, píldoras, cápsulas, inyecciones, jarabes, emulsiones, elixires, suspensiones, soluciones, etc.). Esto es, al menos uno de los compuestos de
25 la presente invención puede usarse solo, o como una mezcla

con un portador farmacéuticamente aceptable (adyuvante, excipiente, aditivo y/o diluyente).

Una composición farmacéutica puede formularse de conformidad con un método convencional. Tal formulación puede usualmente prepararse al mezclar/amasar un componente activo con aditivos tales como un excipiente, un diluyente, un portador o similares. En la presente, una administración parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal e infusión por goteo. Una formulación para inyección, por ejemplo, una suspensión acuosa de inyección estéril o suspensión aceitosa puede prepararse usando un agente de dispersión o agente humectante adecuado y un agente de suspensión por un método conocido en el arte. La formulación estéril para inyección puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o un solvente el cual no es tóxico y puede ser administrado parenteralmente, tal como una solución acuosa. Los ejemplos de un vehículo o solvente aceptable el cual puede ser usado incluyen agua, solución de Ringer y solución salina isotónica. Como un solvente o un solvente de suspensión, un aceite no volátil aséptico puede ser también usarse usualmente. Para tal propósito, cualquier aceite no volátil o ácido graso puede usarse, incluyendo aceite graso natural o sintético o semi-sintético y ácido graso, así como mono o di

o triglicéridos sintéticos o semi-sintéticos naturales.

Un supositorio para administración rectal puede prepararse al mezclar un ingrediente activo con un aditivo no estimulante adecuado, por ejemplo, una sustancia la cual es
5 sólida a una temperatura normal pero es líquida a la temperatura del tracto intestinal para fundirse en el recto por ello liberando el ingrediente activo, tal como manteca de cacao y polietilen glicoles.

También es efectivo para combinarse con una base
10 adecuada (por ejemplo, polímero de ácido butírico, polímero de ácido glicólico, copolímero de ácido butírico-ácido glicólico, una mezcla de un polímero de ácido butírico y un polímero de ácido glicólico, éster de ácido graso de poliglicerol, etc.) para obtener una formulación de
15 liberación sostenida.

Los ejemplos de una forma de dosis sólida para administración oral incluyen los polvos, gránulos, tabletas, píldoras y cápsulas mencionados anteriormente. La formulación con tal forma de dosis puede prepararse al mezclar y/o amasar
20 un compuesto de ingrediente activo con al menos un aditivo, por ejemplo, sacarosa, lactosa, celulosa, manitol (D-manitol), maltitol, dextrano, almidón (por ejemplo, almidón de maíz), celulosa microcristalina, agar, alginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, gomas de tragacanto, goma
25 arábica, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, polímeros

sintéticos o semi-sintéticos o glicéridos. Tal forma de dosis puede contener aditivos adicionales como es usual, incluyendo diluyentes inertes, lubricantes tales como estearato de magnesio, conservadores tales como parabenos y ácidos

5 sórbico, antioxidantes tal como ácido ascórbico, α -tocoferol y cisteína, desintegrantes (por ejemplo, croscarmelosa de sodio), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa), agentes espesantes, agentes amortiguadores, endulzantes, agentes saborizantes y perfumes. Las tabletas y píldoras

10 pueden ser también de recubierta entéricas. Los ejemplos de formulaciones líquidas orales incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, jarabes, elixires, suspensiones y soluciones, los cuales pueden contener diluyentes inertes los cuales son convencionalmente usados en el arte, por

15 ejemplo, agua y, si es necesario, aditivos. Tales formulaciones líquidas orales pueden prepararse por el método convencional, por ejemplo, al mezclar un ingrediente activo, un diluyente inerte y si es necesario, otros aditivos. Una formulación oral usualmente contiene alrededor de 0.01 hasta

20 99% en peso, preferiblemente alrededor de 0.1 hasta 90% en peso, normalmente alrededor de 0.5 hasta 50% en peso del compuesto del ingrediente activo de la presente invención, aunque la cantidad puede variar dependiendo en la forma de dosis.

25 La dosis para cierto paciente se determina dependiendo

en la edad, peso corporal, condición general, sexo, dieta, tiempo de administración, modo de administración, relación de excreción, combinación el fármaco, y un grado de la enfermedad tratada generalmente así como otros factores.

- 5 Un agente de regresión de placa rica en lípidos que contiene el compuesto de la presente invención es bajo en toxicidad, y puede ser usados seguramente. Esta dosis diaria varía dependiendo en la condición y peso corporal de un paciente, el tipo del compuesto, la ruta de administración y
- 10 similares y, por ejemplo, cuando se usa como un agente profiláctico o terapéutico contra hiperlipemia, esto puede ser alrededor de 1 hasta 500 mg, preferiblemente alrededor de 10 hasta 200 mg como el compuesto representado por la fórmula [I] en una formulación oral, y alrededor de 0.1 hasta 100 mg,
- 15 preferiblemente alrededor de 1 hasta 500 mg, usualmente alrededor de 1 hasta 20 mg como el compuesto representado por la fórmula [I] en una formulación parenteral para un adulto (alrededor de 60 kg). No se observa toxicidad en estos rangos.

La presente invención también proporciona:

- 20 (1) una composición farmacéutica que comprende el compuestos de la presente invención con un fármaco concomitante (de aquí en adelante, se abrevia como una formulación concomitante),

- (2) un método para regresión de placas ricas en lípidos
- 25 o un método para inhibir ACAT, el cual comprende administrar

una combinación de una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención y una cantidad efectiva de un fármaco concomitante a un mamífero,

(3) un método para prevenir o tratar un síndrome coronario (agudo) tal como infarto al miocardio, angina inestable y similares; oclusión arterial periférica, restenosis después de plastia coronaria percutánea (PTCA), restenosis después de colocación de endoprótesis vascular, aterosclerosis, infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca isquémica tal como angina, arteriosclerosis, claudicación intermitente, trastorno vascular cerebral tal como apoplejía cerebral (por ejemplo, infarto cerebral, embolia cerebral, hemorragia cerebral), infarto lacunar, demencia vascular cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple y síndrome de metabolismo, xantomatosis, hiperlipemia, hipercolestorolemia, hipertrigliceridemia, lipoproteínemia de alta-hipo densidad) o formación de trombos, el cual comprende administrar una combinación de una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención y una cantidad efectiva de un fármaco concomitante a un mamífero, y

(4) un método para regresión, inhibición del progreso de o estabilizar una lesión arteriosclerótica, el cual comprende administrar una combinación de una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención y una cantidad efectiva de

un fármaco concomitante a un mamífero.

Los ejemplos de un fármaco concomitante el cual puede ser usado con el compuesto de la presente invención incluyen los componente farmacéuticos mencionados anteriormente

5 diferentes al compuesto de la presente invención y otro agente que trata la hiperlipemia, un diurético, un agente que trata la hipertensión, un agente que trata la insuficiencia cardíaca, un agente que trata la arritmia, un anti-coagulante, un agente anti-plaquetas, un agente que trata la

10 diabetes, un agente que incrementa el HDL, un agente que estabiliza la placa inestable, un vasodilatador, un vasoconstrictor, un vasopresor, un agente antibacterial, un agente antifungal, agente antiinflamatorio no esterooidal, un agente esterooidal, un inmunoregulador, un agente

15 antiprotozoarios, un agente anti-úlceras, un antitusivo o expectorante, un sedante, un anestésico, un agente antiansiedad, un agente antipsicótico, un relajante muscular, un agente antiepilepsia, un antidepresivo, un antagonista narcótico, un agente anti-tumor, un agente anti-alérgico, una

20 vitamina, un derivado de vitamina, un agente metabolizante de calcio en los huesos, un agente que trata la osteoporosis, un agente que trata la artritis, un agente anti-reumático, un agente anti-asmático, un agente que trata la polaquiuria o incontinencia urinaria, un agente que trata la insuficiencia

25 renal o nefropatía, un agente que trata la dermatitis

atópica, un agente que trata la rinitis alérgica, un antagonista de endotoxina o anticuerpo, un inhibidor de transmisión de señal, un inhibidor de efecto mediador inflamatorio, un anticuerpo que inhibe el efecto mediador inflamatorio, un inhibidor que tiene efecto mediador anti-inflamatorio, y un agente que inhibe el efecto mediador anti-inflamatorio. Inter alia, un agente que trata hiperlipemia, un diurético, un agente que trata hipertensión, un agente que trata la insuficiencia cardiaca, un agente que trata la arritmia, un anti-coagulante, un agente anti-plaquetas, un agente que trata diabetes, un agente que incrementa HDL, y un agente que estabiliza la placa inestable se prefieren. Los ejemplos de un fármaco concomitante diferente a los componentes farmacéuticos anteriormente mencionados se listan específicamente a continuación:

(1) Agente que trata hiperlipemia

Inhibidor de reductasa HMG-CoA (por ejemplo, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, etc.), fibratos (por ejemplo, simfibrato, clofibrato de aluminio, clonofibrato, fenofibrato, etc.), resina de intercambio de aniones (por ejemplo, colestilramida, etc.), formulación de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, tocoferol nicotinato, etc.), derivado de ácido graso insaturado polivalente (por ejemplo, etil icosapentato,

polien fosfatidilcolina, melinamida, etc.), esterol vegetal (por ejemplo, gamma-orizanol, soisterol, etc.), elastasa, sulfato de dextrano de sodio, inhibidor de sintetasa escualeno, inhibidor CETP, inhibidores absorción de
 5 colesterol [por ejemplo, ezetimibe], inhibidores transportadores de ácido íleo biliar [por ejemplo, HMR-1453-A, S-8921], 2-cloro-3-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)fenil]propionato de etilo [Chem. Pharm. Bull], 38, 2792-2796(1990)], agonistas PPAR α , agonistas PPAR γ ,
 10 agonistas PPAR δ , agonistas LXR, antagonistas FXR, inhibidores de DGAT, inhibidores MGAT, inhibidores MTP y similares.

(2) Diuréticos

diurético de tiazida (bencilohidro-clorotiazida,
 15 ciclopentiazida, etiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, penflutiazida, politiazida, triclorometiazida, etc.), diurético de rizo (clortalidona, clofenamida, indapamida, mefrusida, meticrano, sotolazona, tripamida, quinetazona, metolazol, furosemida,
 20 mefrusida, etc.), diurético que retiene potasio (spironolacton, triamtereno, etc.).

(3) Agente que trata hipertensión

[1] Supresor del nervio simpático

25 estimulante α_2 (por ejemplo, clonidina, guanabenz,

guanfacina, metildopa, etc.), agente bloqueador gangliónico (por ejemplo, hexametonio, trimetafano, etc.), bloqueador presimpático (por ejemplo, alseroxilona, dimetilaminoreserpinato, rescinamina, reserpina, sirosingopina, etc.), bloqueador de neurona (por ejemplo, betanidina, guanametidina, etc.), bloqueador α_1 (por ejemplo, bunazosin, doxazocin, prazosin, terazosin, urapidil, etc.), bloqueador β (por ejemplo, propranolol, nadolol, timolol, nipradilol, bunitrolol, indenolol, penbutolol, carteolol, carvedilol, pindolol, acebutolol, atenolol, bisoprolol, metoprolol, labetalol, amosulalol, arotinolol etc.).

[2] Vasodilatador

15 antagonista de canal de calcio (por ejemplo, manidipina, nicardipina, nilvadipina, nisoldipina, nitrendipina, benidipina, amiodipina, aranidipina, etc.), derivado de ftalazina (por ejemplo, budralazina, cadralazina, ecarazina, hidralazina, todraiazina, etc.).

20

[3] Inhibidor ACE

alacepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, lisinopril, temocapril, trandolapril, quinapril, imidapril, benazepril, perindopril, etc.

25

[4] Antagonista del receptor de angiotensina II

losartan, candesartan cilexetilo, valsartan, telmisartan, irbesartan, forasartan, olmesartan medoxomil, ácido 2-etoxi-1-([2'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil)-1H-benzimidazole-7-carboxílico, etc.

[5] Diurético (por ejemplo, los diuréticos anteriormente mencionados)

10 [6] Bloqueador β (por ejemplo, propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol, carteolol, arotinolol, etc.

(4) Agente para tratamiento de insuficiencia cardiaca

15 agente cardiotónico (por ejemplo, digitoxina, digoxina, metildigoxina, lanatosida C, proscillaridina), α, β -estimulante (por ejemplo, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, dopamina, docarpamina, dobutamina, denopamina etc.), inhibidor de fosfodiesterasa (por ejemplo, amrinona, 20 milrinona, clorohidrato de olprinona etc.), promotor de sensibilidad del canal de calcio (por ejemplo, pimobendan etc.), agente de nitrato (por ejemplo, nitroglicerina, nitrato de isosorbide etc.), inhibidor ACE (por ejemplo, los inhibidores ACE antes mencionados etc.), diurético (por 25 ejemplo, los diuréticos antes mencionados etc.), carperitida,

ubidecarenona, vesnarinona, aminofilina etc.).

(5) Agente para el tratamiento de arritmia

bloqueador de canal de sodio (por ejemplo, quinidina,
5 procainamida, disopiramida, ajimalina, cibenzolina,
lidocaina, hidantoina de difenilo, mexiletina, propafenona,
flecainida, pilsicanida, fenitoina etc.), bloqueador β (por
ejemplo, propranolol, alprenolol, bufetolol, oxprenolol,
atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, pindolol,
10 carteolol, arotinolol, etc.), bloqueador de canal de potasio
(por ejemplo, amiodarona etc.), bloqueador de canal de calcio
(por ejemplo, verapamil, diltiazem etc.) etc.

(6) Agente anticoagulante y antiplaqueta

15 citrato de sodio, proteína C activada, inhibidor de la
trayectoria del factor de tejido, anti-trombina III,
dalteparina sodio, argatroban, gabexato, ozagrel de sodio,
icosapentato de etilo, beraprost sodio, alprostadil,
pentoxifillina, tisocinasa, estreptocinasa, sodio de
20 heparina, potasio de heparina, potasio de warfarina
(warfarina), inhibidores de trombina (por ejemplo,
ximelagatran), inhibidor FXa], agente trombolítico [por
ejemplo, tPA, urocinasa], agente anti-platelet [por ejemplo,
aspirina, sulfonpirazona (anturan), dipyridamol (persantin),
25 ticlopidina (panaldina), cilostazol (pletal), antagonista

GPIIb/IIIa (ReoPro), clopidogrel] etc.

(7) Agente de tratamiento de diabetes

sulfonil urea (por ejemplo, tolbutamida,
5 cloropropamida, glicopiramida, acetohexamida, tolazamida,
glibenclamida, glibuzol etc.), biguanida (por ejemplo,
clorohidrato de metformina, clorohidrato de buformina
etc.), inhibidor de α -glucosidasa (por ejemplo,
voglibosa, acarbosa etc.), sensibilizador de la insulina
10 (por ejemplo, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona
etc.), insulina, glucagon, agente para el tratamiento de
la complicación diabética (por ejemplo, epalrestat etc.)
etc.

15 (8) agente de aumento de HDL

inhibidor de la sintetasa de esqualeno, inhibidor de
CETP, activador LPL, inhibidor de lipasa endotelial etc.

(9) Agente estabilizante de placa inestable

20 inhibidor de MMP, inhibidor de cinasa etc.

(10) Vasodilatador

oxifedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina, bametan,
clonidina, metildopa, guanabenz etc.

25

(11) Vasoconstrictor

dopamina, dobutamina, denopamina etc.

(12) Agente hipertensivo

5 dopamina, dobutamina, denopamina, digitoxina, digoxina,
metildigoxina, lanatosida C, estrofantina G etc.

(13) Agente antibacterial

[1] Sufonamida

10 sulfametizol, sulfisoxazol, sulfamonometoxina,
salazosulfapiridina, sulfadiazina de plata, etc.

[2] Quinolona

15 ácido nalidíxico, trihidrato del ácido pipemídico,
enoxacina, norfloxacina, ofloxacina, tosufloxacina, tosilato,
clorohidrato de ciprofloxacina, clorohidrato de
lomefloxacina, esparfloxacina, fleroxacina etc.

[3] Agente anti-tuberculoso

20 isoniazida, etambutol (clorohidrato de etambutol), ácido
p-aminosalicílico (p-aminosalicilato de calcio),
pirazinamida, etionamida, protionamida, rifampicina, sulfato
de estreptomycin, sulfato de canamicina, cicloserina etc.

25 [4] Agente bacterial antiácido-ayuno

diafenilsulfona, rifampicina etc.

[5] Agente anti-viral

idoxuridina, aciclovir, vidarabina, ganciclovir etc.

5

[6] Agente anti-VIH

zidovudina, didanosina, zalcitabina, aducto de sulfato de etanol indinavir, ritonavir etc.

10 [7] Agente anti-espiroqueta

[8] Antibiótico

clorohidrato de tetraciclina, ampicilina, piperacilina, gentamicina, dibecacin, canendomicina, lividomicina, 15 tobramicina, amicacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxiciclina, ticarcilina, cefalotin, cefapirina, cefaloridina, cefaclor, cefalexin, cefroxadina, cefadroxil, cefamandol, cefotoam, cefroxima, cefotiam, cefotiam hexetilo, cefuroxima axetilo, 20 cefdinir, cefditoren pivoxil, ceftazidima, cefpiramida, cefsulodin, cefmenoxima, proxetilo de cefpodoxima, cefpiroma, cefozopran, cefepima, cefmetazol, cefminox, cefoxitin, cefbuperazona, latamoxef, flomoxef, cefazolin, cefotaxima, cefoperazon, ceftizoxima, moxalactama, tienamicina, 25 sulfazecin, aztreonam o una sal del mismo, griseofulvin,

lancacidina [J. Antibiotics, 38, 877-885(1985)] etc.

(14) Agente antihongos

[1] Antibiótico basado en polietileno (por ejemplo,
5 amfotericina B, nistatina, trichomicina)

[2] Griseofulvin, pirrolnitrin etc.

[3] Antagonista de metabolismo citosina (por ejemplo,
10 flucitosina)

[4] Derivado de imidazol (por ejemplo, econazol,
clotrimazol, nitrato de miconazol, bifonazol, croconazol)

15 [5] Derivado de triazol (por ejemplo, fluconazol,
itraconazol, compuesto basado en azol [2-[(1R,2R)-2-(2,4-
difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-
il)propil]-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil-3-(2H,4H)-
1,2,4-triazolon]

20

[6] Derivado de ácido tiocarbámico (por ejemplo,
trinaftol)

[7] Derivado basado en equinocandina (por ejemplo,
25 caspofamgina, FK-463, Equinocadina V) etc.

(15) Agente anti-inflamatorio no esteroideal

acetaminofen, fenasetin, etenzamida, sulpirina,
antipirina, migrenina, aspirina, ácido mefenámico, ácido
flufenámico, diclofenaco sodio, loxoprofeno sodio,
5 fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno,
naproxeno, oxaprodin, flurbiprofeno, fenbufeno, pranoprofeno,
floctafenina, epirizol, clorohidrato de tiaramida,
zaitoprofeno, mesilato de gabexato, mesilato de camostato,
ulinastatina, colcicina, probenecid, sulfinpirazona,
10 benzobromarona, alopurinol, tiomalato de sodio y oro,
hialuronato de sodio, salicilato de sodio, clorohidrato de
morfina, ácido salicílico, atropina, escopolamina, morfina,
petidina, levorfanol, cetoprofeno, naproxeno, oximorfona o
una sal de los mismos.

15

(16) Agente esteroideal

dexametasona, hexestrol, metimazol, betametasona,
triamcinolona, acetonida de triamcinolona, fluorocinonida,
acetonida de fluorocinolona, prednisolona, metilprednisolona,
20 acetato de cortisona, hidrocortisona, fluorometolona,
dipropionato de beclometasona, estriol etc.

(17) Agente de inmunoregulación

ciclosporina, tacrolimus, gusperimus, azatioprina, suero
25 anti-linfo, inmunoglobulina sulfonatada seca, eritropoyetina,

factor de estimulación de la colonia, interleucina, interferon etc.

(18) Agente antiprotazoarios

- 5 metronidazol, tinidazol, citrato de dietilcarbamadina, clorohidrato de quinina, sulfato de quinina etc.

(19) Agente anti-úlceras

- 10 metoclopramida, clorohidrato de histidina, lansoprazol, metoclopramida, pirenzepina, cimetidina, ranitidina, famotidina, urogastrina, oxetazina, proglumida, omeprazol, sucralfato, sulpirida, cetraxato, gefarnato, aldioxa, teprenona, prostaglandina etc.

15 (20) Expectorante broncoespasmolítico

- clorohidrato de efedrina, clorohidrato de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, clorohidrato de isoproterenol, clorohidrato de metilefedrina, aroclamida, clorfesiano, picoperidamina, cloperastina, protocilol, 20 isoproterenol, sulbutamol, terbutalina, oximetebanol, clorohidrato de morfina, bromohidrato de dextrometorfano, clorohidrato de oxicodona, fosfato de dimorfano, hibenato de tipegina, citrato de pentoxiverina, clorohidrato de clofedanol, benzonatato, guaifenesina, clorohidrato de 25 bromhexina, clorohidrato de ambroxol, acetilcisteina,

clorohidrato de etilcisteína, carbocisteína etc.

(21) Sedante

clorohidrato de clorpromazina, sulfato de atropina,
5 fenobarbital, barbital, amobarbital, pentobarbital, tiopental
sodio, tiamilal sodio, nitrazepam, estazolam, flunitrazepam,
haloxazolam, triazolam, flunitrazepam, bromovalerilurea,
hidrato de cloral, triclofos sodio etc.

10 (22) Anestésico

(22-1) Anestésico local

clorohidrato de cocaína, clorohidrato de procaína,
lidocaína, clorohidrato de dibucaína, clorohidrato de
15 tetracaína, clorohidrato de mepivacaína, clorohidrato de
bupivacaína, clorohidrato de oxibuprocaína, aminobenzoato de
etilo, oxetazaina etc.

(22-2) Anestésico sistémico

20 [1] Inhalación anestésica (por ejemplo, éter, halotano,
óxido de nitrógeno, enflurano),

[2] Anestésico intravenoso (por ejemplo, cetamina,
droperidol, tiopental sodio, tiamilal sodio, pentobarbital)
25 etc.

(23) Agente ansiolítico

diazepan, lorazepan, oxazepan, clordiazepóxido, medazepan, oxazolan, cloxazolan, clotiazepan, prazepan, etizolan, fludiazepan, hidroxizina etc.

5

(24) Agente antisicótico

clorohidrato de clorpromazina, proclorperazina, trifluoperazina, clorohidrato de tioridazina, maleato de perfenazina, enantato de flufenazina, maleato de proclorperazina, maleato de levomepromazina, clorohidrato de prometazina, haloperidol, bromperidol, espiperona, reserpina, clorohidrato de clomipramina, sulpirida, zotepina etc.

15 (25) Relajante del músculo

pridinol, tubocurarina, pancuronio, clorohidrato de tolperisona, carbamato de clorfenesina, baclofen, clormezanona, mefenesina, clozoxazona, eperisona, tizanidina, etc.

20

(26) Agente antiépileptico

fenitoina, etosuximida, acetazolamida, clordiazepóxido, trimetadiona, carbamazepina, fenobarbital, primidona, sultiam, valproato de sodio, clonazepan, diazepan, nitrazepan etc.

25

(27) Antidepresivo

imipramina, clomipramina, noxiptilina, feneridina,
clorohidrato de amitriptilina, nortriptilina, amoxapina,
clorohidrato de mianserina, clorohidrato de maprotilina,
5 sulpirida, maleato de fluvoxamina, clorohidrato de trazodona
etc.

(28) Antagonista anestésico

levalorfan, nalorfina, naloxona o una sal del mismo.

10

(29) Agente antitumor

6-O- (N-Cloroacetilcarbamoilo), fumagilol, bleomicina,
metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorubicina,
adriamicina, neocarcinostatina, arabinosida de citosina,
15 fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, picibanil,
lentinan, levamisol, bestatina, azimexon, glicirrhhizina,
clorohidrato de doxorubicina, clorohidrato de aclarubicina,
clorohidrato de bleomicina, sulfato de peplomicina, sulfato de
vincristina, sulfato de vinblastina, clorohidrato de irinotecan,
20 ciclofosfamida, melfalan, zisulfano, tiotepa, clorohidrato de
procarbazina, cisplatina, azatioprina, mercaptoprina, tegafur,
carmofur, citarabina, metiltestosterona, propionato de
testosterona, enantato de testosterona, mepitiosano,
fosfestrol, acetato de clormadinona, acetato de leuprorelina,
25 acetato de buserelina etc.

(30) Agente anti-alérgico

difenhidramina, clorfeniramina, tripelennamina,
metodiramina, clemizol, difenilpiralina, metoxifenamina,
cromoglicato de sodio, tranilast, repirinast, amixanox,
5 ibudilast, cetotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina,
epinastina, clorohidrato de ozagrel, hidrato de pranlucast,
seratrodast, etc.

(31) Vitamina soluble en lípido

10 [1] Vitamina A: vitamina A₁, vitamina A₂ y palmitato de
retinol

[2] Vitamina D: vitamina D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅

15 [3] Vitamina E: nicotinato de α -tocoferol, β -tocoferol,
 γ -tocoferol, δ -tocoferol, dl- α -tocoferol

[4] Vitamina K: vitamina K₁, K₂, K₃ y K₄

20 [5] Ácido fólico (vitamina M) etc.

(32) Derivado de vitamina

varios derivados de vitaminas, por ejemplo, derivados
de vitamina D₃ que incluyen 5,6-trans-colecalciferol, 2,5-
25 hidroxicolecalciferol y 1- α -hidroxicolecalciferol,

derivados de vitamina D₂ que incluyen 5,6-trans-ergocalciferol etc.

(33) Agente anti-asmático

5 clorohidrato de isoprenalina, sulfato de salbutamol,
clorohidrato de procaterol, sulfato de terbutalina,
clorohidrato de trimetoquinol, clorohidrato de tubobuterol,
sulfato de orciprenalina, bromohidrato de fenoterol,
clorohidrato de efedrina, bromuro de ipratropio, bromuro de
10 oxitropio, bromuro de flutropio, teofilina, aminofilina,
cromoglicato de sodio, tranilast, repirinast, arnlexanox,
ibudilast, cetotifeno, terfenadina, mequitazina, azelastina,
epinastina, clorohidrato de ozagrel, hidrato de pranlucest,
seratrodast, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona,
15 dipropionato de beclometaason etc.

(34) Agente para el tratamiento de polaquiuria o
incontinencia urinaria
clorohidrato de flavoxato etc.

20

(35) Agente para el tratamiento de dermatitis atópica
cromoglicato de sodio etc.

(36) Agente para el tratamiento de rinitis alérgica
25 cromoglicato de sodio, maleato de clorfeniramina,

tartrato de alimemazina, fumarato de clemastina, clorohidrato de homoclorciclizina, terfenadina, mequitazina etc.

(37) Agente para el tratamiento de la demencia

5 inhibidor de acetilcolina estrasa (por ejemplo, donepezil, tacrina, rivastigmina, galantamina etc.) etc.

(38) Otros

 hidroxicam, diaserina, acetato de megestrol,
10 nicergolina, prostaglandinas etc.

Por medio de una combinación del compuesto de la presente invención con un fármaco concomitante, por ejemplo, los efectos siguientes se externan.

15 (1) La dosis o efectos secundarios del compuesto de la presente invención o un fármaco concomitante pueden ser más bajos que aquellos cuando se dan solos.

 (2) Un efecto terapéutico sinérgico se puede obtener
20 contra enfermedades tales como síndrome coronario (agudo) tales como infarto al miocardio y angina inestable, oclusión arterial periférica, claudicación intermitente, restenosis después de plastia coronaria percutánea (PTCA), restenosis después de colocar endoprótesis vascular,
25 hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipemia,

lipoproteinemia de hipo-alta densidad, aterosclerosis, infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca isquémica tal como angina, trastorno cerebral vascular tal como apoplejía cerebral o infarto cerebral, infarto lacunar, 5 demencia cerebral vascular, xantomatosis, enfermedad de Alzheimer, formación de trombo o similares.

(3) Un efecto terapéutico amplio se puede obtener contra diversas enfermedades acompañado con enfermedades tales como 10 síndrome coronario (agudo) tal como infarto al miocardio, angina inestable, oclusión arterial periférica, claudicación intermitente, restenosis después de plastia coronaria percutánea (PTCA), restenosis después de colocar endoprótesis vascular, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, 15 hiperlipemia, lipoproteinemia de hipo-alta densidad, aterosclerosis, infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca isquémica tal como angina, trastorno cerebral vascular tal como apoplejía cerebral o infarto cerebral, infarto lacunar, demencia cerebral vascular, xantomatosis, enfermedad de 20 Alzheimer, formación de trombo o similares.

Cuando se usa la formulación concomitante de la presente invención, la programación de la administración del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se limitan, y el compuesto de la presente invención o su 25 composición farmacéutica y un fármaco concomitante o su

composición farmacéutica se pueden administrar al mismo tiempo, o se pueden administrar a un cierto intervalo de tiempo a un sujeto. La dosis de un fármaco concomitante puede estar de conformidad con una dosis usada clínicamente, y
5 puede ser seleccionado apropiadamente dependiendo de un sujeto de administración, una ruta de administración, enfermedad, una combinación y similares.

El modo de administración de la formulación concomitante de la presente invención no se limita particularmente, y es
10 suficiente que el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se combinen durante la administración. Ejemplos de tal modo de administración incluyen (1) administración de una formulación sencilla obtenida por al formular el compuesto de la presente invención y un fármaco
15 concomitante simultáneamente, (2) administración simultánea de dos formulaciones obtenidas al formular el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante por separado, por medio de una ruta idéntica, (3) administración secuencial e intermitente de dos formulaciones obtenidas al formular el
20 compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante por separado, por medio de una ruta idéntica, (4) administración simultánea de dos formulaciones obtenidas al formular el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante por separado, por medio de rutas diferentes, (5)
25 administración secuencial e intermitente de dos formulaciones

obtenidas al formular el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante por separado, por medio de rutas diferentes (por ejemplo, el compuesto de la presente invención o esta composición farmacéutica seguida por un fármaco concomitante o su composición farmacéutica, u orden inverso) y similares.

La formulación concomitante de la presente invención es de baja toxicidad, y así el compuesto de la presente invención y/o un fármaco concomitante descrito anteriormente se mezclan con un portador farmacéuticamente aceptable de conformidad con un método conocido por si mismo para formar una composición farmacéutica tal como tabletas (que incluyen tabletas recubiertas con azúcar y tabletas recubiertas de película), polvos, gránulos, cápsulas (que incluyen cápsulas suaves), soluciones, inyecciones, supositorios, formulaciones de liberación prolongada y similares, que se pueden seguramente dar oralmente o parenteralmente (por ejemplo, tópicamente, rectalmente, intravenosamente). Las inyecciones se pueden administrar intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, en órganos, o directamente en lesiones.

Los ejemplos del portador farmacológico aceptable que pueden usarse en la preparación de la formulación concomitante de la presente invención incluyen diversos materiales portadores orgánicos o inorgánicos que se usan convencionalmente como materiales farmacéuticos, por ejemplo,

excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes en una formulación sólida, o solventes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión, agentes de isotonización, agentes amortiguadores y agentes calmantes en una formulación
5 líquida. Además, si es necesario, aditivos usuales tales como conservadores, antioxidantes, agentes colorantes, edulcorantes, absorbentes, agentes humectantes y similares se pueden agregar convenientemente en cantidades adecuadas.

La relación entre el compuesto de la presente invención
10 y un fármaco concomitante en la formulación concomitante de la presente invención se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de un sujeto de administración, una ruta de administración, enfermedad y similares.

Por ejemplo, el contenido del compuesto de la presente
15 invención en la formulación concomitante de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosis, y es usualmente alrededor de 0.01 hasta 100% en peso, preferiblemente alrededor de 0.1 hasta 50% en peso, más preferiblemente alrededor de 0.5 hasta 20% en peso de la
20 formulación entera.

El contenido de un fármaco concomitante en la formulación concomitante de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosis, y es usualmente alrededor de 0.01 hasta 100% en peso, preferiblemente alrededor de 0.1
25 hasta 50% en peso, más preferiblemente alrededor de 0.5 hasta

20% en peso del formulación entera.

El contenido de aditivos tales como un portador y similares en la formulación concomitante de la presente invención varía dependiendo de la forma de dosis, y es
5 usualmente alrededor de 1 hasta 99.99% en peso, preferiblemente alrededor de 10 hasta 90% en peso del formulación entera.

Además, el mismo contenido puede usarse también cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante se formulan por separado.

10 Tal formulación se puede preparar por un método conocido por sí mismo que se usa generalmente en un proceso farmacéutico.

La dosis de la formulación concomitante de la presente invención varía dependiendo de la clase del compuesto de la
15 presente invención, edad, peso corporal, síntoma, forma de dosis, método de administración, periodo de administración y similares. Por ejemplo, la dosis diaria para un paciente con hiperlipemia (adulto, alrededor de 60 kg) es usualmente alrededor de 0.01 hasta alrededor de 100 mg/kg, preferiblemente
20 alrededor de 0.01 hasta alrededor de 100 mg/kg, más preferiblemente alrededor de 0.1 hasta alrededor de 100 mg/kg, particularmente alrededor de 0.1 hasta alrededor de 50 mg/kg, inter alia, alrededor de 1.5 hasta alrededor de 30 mg/kg del compuesto de la presente invención y se administra
25 intravenosamente una vez o en diversas porciones. Por supuesto,

ya que una dosis varía dependiendo de diversas condiciones como se describió anteriormente, una cantidad más pequeña que la dosis antes mencionada puede ser suficiente o un exceso de dosis del rango antes mencionado puede ser necesario.

5 La dosis de un fármaco concomitante puede ser fijada en cualquier rango de manera que no cause efecto secundario problemático. La dosis diaria de un fármaco concomitante no se limita particularmente y varía dependiendo en la severidad del síntoma, edad, sexo, peso corporal y susceptibilidad del
10 sujeto a ser administrado, programación e intervalo de administración, naturaleza, preparación y tipo de una formulación farmacéutica, tipo de un ingrediente activo, y similares. La dosis oral diaria por kg de peso corporal en un mamífero es usualmente alrededor de 0.001 hasta 2000 mg,
15 preferiblemente alrededor de 0.01 hasta 500 mg, además preferiblemente alrededor de 0.1 hasta 100 mg de un fármaco concomitante, que se dan usualmente en 1 hasta 4 porciones.

Durante la administración de la formulación concomitante de la presente invención, el compuesto de la
20 presente invención y un fármaco concomitante se pueden administrar al mismo tiempo, pero después de que un fármaco concomitante se administra, el compuesto de la presente invención se puede administrar. Alternativamente, después de que el compuesto de la presente invención se administra,
25 un fármaco concomitante se pueden administrar. Cuando se

administran a un cierto intervalo de tiempo, el intervalo
varía dependiendo del ingrediente activo a ser
administrado, una forma de dosis, un método de
administración y similares. Por ejemplo, cuando un fármaco
5 concomitante se administra por adelantado, el compuesto de
la presente invención se administra en 1 minuto hasta 3
días, preferiblemente 10 minutos, hasta 1 día, más
preferiblemente 15 minutos hasta 1 hora después de la
administración de un fármaco concomitante. Por ejemplo,
10 cuando el compuesto de la presente invención se administra
por adelantado, un fármaco concomitante se administra en 1
minuto hasta 1 día, preferiblemente 10 minutos hasta 6
horas, más preferiblemente 15 minutos hasta 1 hora después
de la administración del compuesto de la presente
15 invención.

Como un método de administración preferible, por
ejemplo, alrededor de 0.001 hasta 200 mg/kg de un fármaco
concomitante el cual se ha formulado en una formulación oral
se administra oralmente y, después de alrededor de 15
20 minutos, alrededor de 0.005 hasta 100 mg/kg del compuesto de
la presente invención el cual se ha formulado en una
formulación oral se administra oralmente como la dosis
diaria.

El compuesto de la presente invención posee actividad de
25 regresión de placa rica en lípidos excelente y/o actividad

inhibidora ACAT.

Los siguientes ejemplos, Ejemplos de Formulación y Ejemplos Experimentales además ilustran la presente invención, pero la presente invención no se limita por
5 ellos.

Un espectro ^1H -RMN se midió con un espectrómetro Varian Mercury 300 (300 MHz) usando tetrametilsilano como un estándar interno, y cada valor δ se representan en ppm. La difracción de polvo de rayos X se midió al usar RIGAKU RINT2100Ultima+ (rayos
10 $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418\text{\AA}$)). A menos que se indique de otra manera, un valor numérico mostrado para un solvente mezclado es una relación en volumen de cada solvente. A menos que se indique de otra manera, % significa % en peso. Además, la relación de un solvente eluido para cromatografía de columna en gel de sílice
15 indica una relación en volumen, a menos que se indique de otra manera. En la presente, temperatura ambiente (temperatura normal) representa una temperatura de alrededor de 20°C hasta alrededor de 30°C .

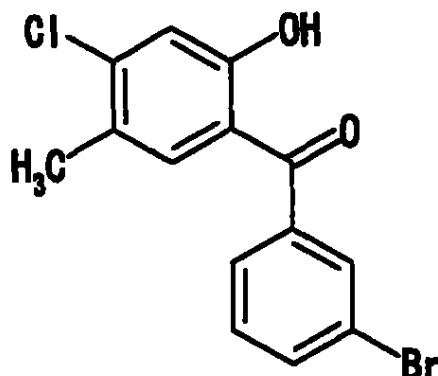
Los símbolos respectivos en los Ejemplos representan los
20 siguientes significados.

Et: etilo, Bu: butilo, DBU: diazabicycloundeceno, s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuarteto, quint: quinteto, sext; sexteto, dd: doble doblete, dt: doble triplete, m: multiplete, br: amplio, J: constante de
25 acoplamiento.

Ejemplo de Referencia 1

(3-Bromofenil) (4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)metanona

5



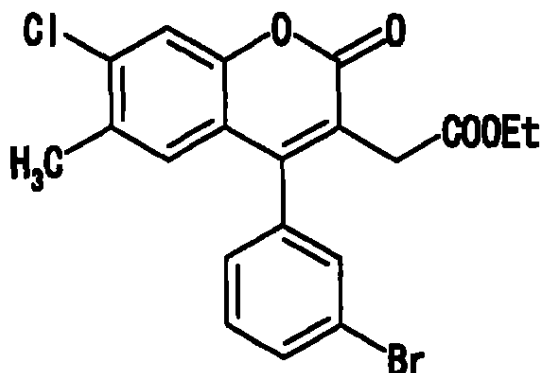
Cloruro de aluminio (20.4 g) se agregó a una
10 solución de 3-cloro-4-metilanisol (20 g) en clorobenceno
(56 ml) a 20-30°C, y luego cloruro de 3-bromobenzoilo
(28 g) se agregó además gota a gota durante alrededor de
30 minutos a 25 hasta 30°C. Después de completar la
adición, la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora, y
15 luego se calentó a 40°C durante 1 hora. Después de que
la reacción se completó, la mezcla se enfrió, y
tolueno/tetrahidrofurano (1:1, 200 ml) se agregó gota a
gota a 20 hasta 30°C. Entonces, ácido clorhídrico 4N (80
ml) se agregó gota a gota. La capa orgánica se separó,
20 se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (60 ml) y
una solución de cloruro de sodio acuoso 10%. La capa
orgánica se concentró hasta 80 g. Después de que metanol
(100 ml) se agregó, la mezcla se concentró nuevamente
hasta 90 g. Metanol (80 ml) se agregó al residuo, la
25 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30

minutos, y bajo 5°C durante 1 hora. Los cristales se colectaron, lavaron con metanol frío (40 ml) y se secaron bajo presión reducida hasta obtener el compuesto del título (35.4 g, rendimiento 85.1%).

- 5 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.28 (3H, s), 7.12 (1H, s), 7.36-7.42 (2H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 11.7 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 2

- 10 [4-(3-Bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromo-3-il]acetato de etilo



- El DBU (211 ml) se agregó a una solución de (3-bromofenil)(4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)metanona (170 g) en acetonitrilo (510 ml) a 25 hasta 30°C. Entonces, una solución de cloruro succínico de etilo (146 g) en acetonitrilo (340 ml) se agregó gota a gota durante 30 minutos a 25 hasta 40°C. Después de que el goteo se completó, la mezcla se agitó a 30°C durante 1 hora. El agua (94 ml) se agregó gota a gota manteniendo la solución de reacción a 25 hasta 30°C. Después de que la mezcla
- 20
- 25

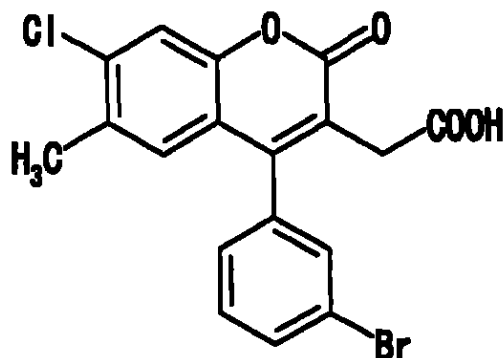
se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, los cristales resultantes se filtraron, y lavaron con una mezcla de acetonitrilo y agua (9/1, 170 ml) cuatro veces, se secaron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (174 g, 5 rendimiento 76.7%).

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.30 (3H, s), 3.35 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.80 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, s), 7.42-7.45 (3H, m), 7.65-7.68 (1H, m).

10 Ejemplo de Referencia 3

Ácido [4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromo-3-il]acético

15



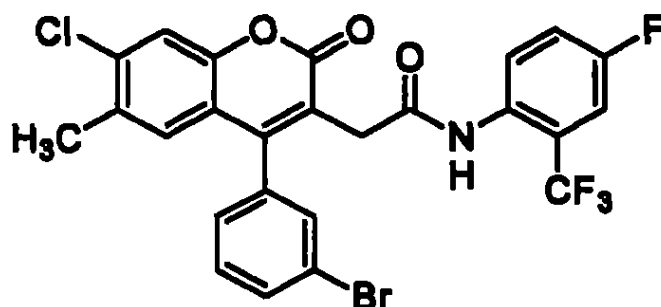
El NaOH 2N (51.6 ml) se agregó a una mezcla de [4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromo-3-il]acetato de etilo (15 g) y etanol (135 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de que la mezcla se enfrió a 25°C, el pH se ajustó a 2.0 al agregar HCl 6N (17.7 ml) gota a gota a la misma temperatura para hacer cristales precipitados. 25 Después de que la mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora, los

cristales se colectaron, se lavaron con etanol/agua (2/1, 30 ml) y se secaron bajo presión reducida hasta obtener el compuesto del título (13.5 g, rendimiento 96.4%).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 3.35 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, s), 7.41-7.47 (3H, m), 7.65-7.69 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 4

2-[4-(3-Bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromo-3-il]-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]acetamida



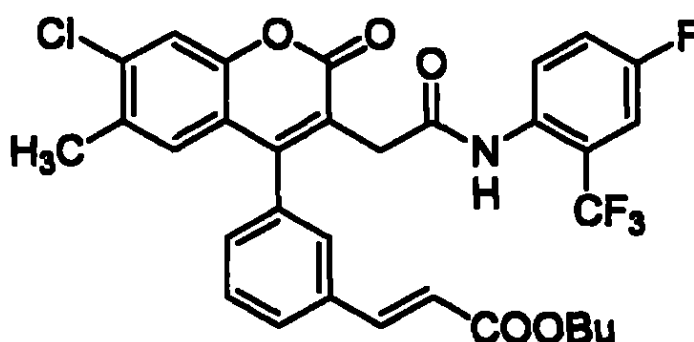
N,N-Dimetilformamida (0.2 ml) se agregó a una solución de [4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il]acético (13.5 g) en tetrahidrofurano (135 ml), y luego cloruro de tionilo (5.12 g) se agregó gota a gota a la mezcla resultante al pasar nitrógeno a través del recipiente de reacción a 25°C. Después de que se completó la adición, la mezcla se calentó a 40°C y se agita durante 1.5 horas. Luego, 2-amino-5-fluorobenzotrifluoruro (6.53 g) se agregó a esto, y la mezcla se calentó a 60°C y luego se agita durante 2.5 horas. Acetonitrilo (67.5 ml) y agua (67.5 ml) se agregaron

gota a gota sucesivamente a esto a 40 hasta 50°C. La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 1 hora y a 5°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se colectaron por filtración, y se lava con tetrahidrofurano frío/acetonitrilo/agua (2/1/1, 40.5 ml). Los cristales resultantes (17.3 g) se disolvieron en acetona (173 ml) al calentarse. El carbón vegetal activado (0.865 g) se agregó a la solución, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El carbón vegetal activado se removi6 por filtración, y se lava con acetona (86.5 ml). El combinado filtrado y los lavados se mantuvo a 40°C, y agua (51.9 ml) se agregó gota a gota a esto con agitación. La mezcla se enfrió a 5°C y se agita durante 1 hora. Los cristales se colectaron por filtración y se lava con acetona/agua fría (5/1, 51.9 ml) para obtener el compuesto del título (16.1 g, rendimiento 85.7%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.31 (3H, s), 3.35-3.52 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.41-7.50 (3H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.11 (1H, brs).

20 Ejemplo de referencia 5

(2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato



5

Una mezcla de 2-[4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il]-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]acetamida (2.00 g), acetato de paladio (0.0079 g) y tri-o-tolil fosfina (0.0214 g) se colocó en una recipiente de reacción, y el nitrógeno se pasó a través del recipiente de reacción durante 10 minutos para reemplazar la atmósfera del recipiente de reacción con nitrógeno. N,N-Dimetilformamida (10 ml), acrilato de butilo (0.677 g) y acetato de sodio (0.317 g) se agregaron sucesivamente a esto, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 20 minutos. Luego, la mezcla se agitó a 110°C durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. Acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) se vació a la mezcla de reacción y, después de agitar, una capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una mezcla de 10% de solución salina (18 ml) y ácido clorhídrico conc. (2 ml), y 10% solución salina (20 ml). Carbón vegetal activado (0.1 g) y tributil fosfina (0.0712 g) se agregaron a la capa orgánica, y la mezcla se agitó a

10

15

20

25

temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, el carbón vegetal activado se removió por filtración y se lava con acetato de etilo (4 ml). El combinado filtrado y los lavados se concentraron a 6.0 g bajo presión reducida, y n-
5 heptano (12 ml) se agregó gota a gota al residuo para precipitar los cristales. Después de agitar a 5°C durante 1 hora, los cristales se colectaron por filtración y se lava con acetato de etilo/n-heptano frío (1/3, 4 ml). Una mezcla de los cristales resultantes (2.06 g) y acetona (10 ml) se
10 calentaron a 50°C para disolver la mezcla, se agregó carbón vegetal activado (0.1 g) a esto, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El carbón vegetal activado se removió por filtración, y se lava con acetona (4 ml). Se agregó agua (4.6 ml) gota a gota al combinado filtrado y lavado, y
15 la mezcla se agitó a 5°C durante 1 hora. Los cristales se colectaron por filtración, y se lava con acetona/agua fría (2/1, 4 ml) para obtener el compuesto del título (1.84 g, rendimiento 84.9%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.95 (3H, t, J = 7.4Hz), 1.42
20 (2H, sext, J = 7.4Hz), 1.68 (2H, quint, J = 6.7Hz), 2.29 (3H, s), 3.39-3.50 (2H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.6Hz), 6.50 (1H, d, J = 16Hz), 6.86 (1H, s), 7.19-7.32 (3H, m), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, m), 7.69-7.74 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m), 8.17 (1H, brs).

Solvato de acetona del ácido (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]acrílico

CC1=C(C(=O)Nc2cc(F)cc(F)c2)C(=C(C3=CC=CC=C3C/C=C/C(=O)O)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)O)C6=CC(=CC=C6)C(=O)O

0.9 mol acetona

Una mezcla de (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato de butilo (3.0 g), etanol (9 ml) y NaOH 2N (9 ml) se agitó a 50°C durante 1.5 horas. Después de que se completó la reacción, se agregó acetona (27 ml) a la mezcla de reacción a 50°C, y HCl 6N (3.5 ml) se agregó gota a gota a esto para ajustar el pH hasta 0.6. La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos y luego a 25°C durante 1 hora, y los cristales se colectaron por filtración, y se lava con acetona/agua (2/1, 6 ml). A una mezcla de los cristales resultantes (2.79 g), acetona (2 ml) y agua (6 ml) se agregó gota a gota amoníaco acuoso al 5% (2.1 ml) con agitación a temperatura ambiente para ajustar el pH a 9.2 y se disuelve la mezcla. Se agregó tolueno (4.5 ml) a la solución restante

236
237

y la mezcla se agitó durante 5 minutos y se permitió que reposara durante 5 minutos para separar una capa acuosa. Se agregaron acetona (12 ml) y carbón vegetal activado (0.15 g) a la capa acuosa obtenida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El carbón vegetal activado se removió por filtración, y se lava con acetona (6 ml). Los filtrados y lavados se combinaron y se calentaron a 50°C, y HCl 6N (1.25 ml) se agregó gota a gota a esto manteniendo la temperatura casi igual y con agitación para ajustar el pH a 0.5 y se precipitaron los cristales. La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos y luego a alrededor de 25°C durante 1 hora, y los cristales se colectaron por filtración y se lavan con acetona/agua (2/1, 6 ml) para obtener el compuesto del título (2.54 g, rendimiento 84.8%). Este producto contiene 0.9 mol de acetona.

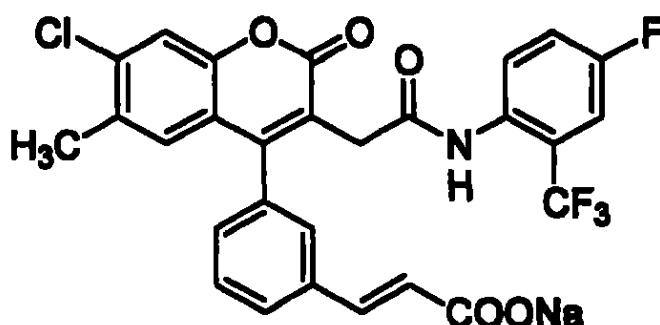
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.07 (6H x 0.9, s), 2.29 (3H, s), 3.38-3.51 (2H, m), 6.43 (1H, d, J = 16Hz), 6.85 (1H, s), 7.24-7.38 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.57-7.62 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 8.15 (1H, brs).

20

Ejemplo de referencia 7

(2E)-3-(3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil)acrilato de sodio

25



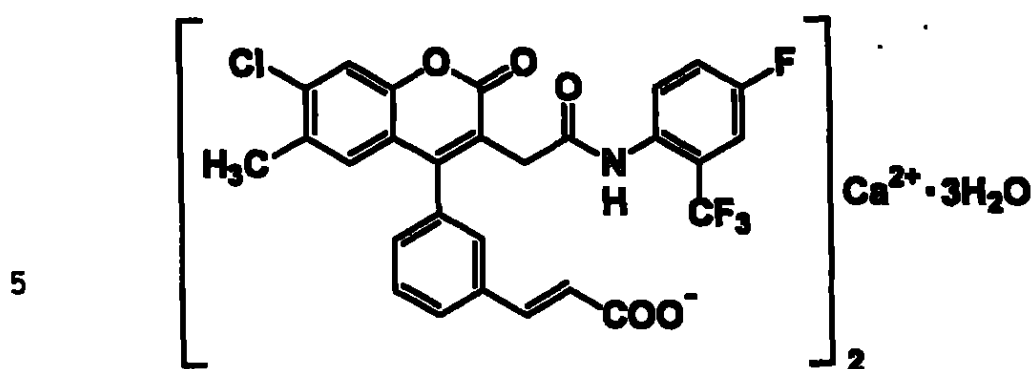
5

Una mezcla de solvato de acetona del ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico (1.13 g)
 10 y acetona (20.5 ml) se calentó a 50°C, y NaOH 2N (0.91 ml) se agregó gota a gota a esto con agitación. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y luego a 5°C durante 1 hora, y los cristales precipitados se colectaron por filtración. Los cristales se lavaron sucesivamente con acetona/agua fría
 15 (95/5, 2 ml) y acetona fría (2 ml) para obtener el compuesto del título (0.974 g, rendimiento 91.9%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.23 (3H, s), 3.37 (2H, br), 6.44 (1H, d, J = 16Hz), 6.94 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 16Hz), 7.20-7.22 (1H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.67-7.69 (2H, m), 9.70 (1H, brs).
 20

Ejemplo 1

Bis((2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato)-trihidrato de monocalcio
 25



Una mezcla de (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato de sodio (5.0 g), etanol (45 ml) y agua (9 ml) se disolvieron al calentarse a 60°C. Las impurezas en la solución se removieron por filtración y se lava con etanol/agua caliente (5/1, 6 ml). Una solución de cloruro de calcio (0.524 g) en agua (10 ml) se agregó gota a gota al

15 combinado filtrado y los lavados con agitación a 60°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas y luego a 25°C durante 1 hora. Los cristales se colectaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con etanol/agua (1/1, 10 ml) y agua (10 ml, 3 veces) para obtener el compuesto del título como

20 cristales incoloros (4.47 g de rendimiento 89.8%). Los cristales obtenidos muestra el patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la Fig. 1 y la cristalinidad fue de 66%.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 3.32 (2H, br), 6.47 (1H, d, J = 16Hz), 6.87 (1H, s), 7.21-7.23 (1H, m),

25

7.32-7.54 (6H, m), 7.66 (2H, s), 9.65 (1H, brs).

La variación del número de hidratación del compuesto del título en el rango de monohidrato a tetrahidrato se observó dependiendo de la humedad.

5

Ejemplo 2

Bis((2E)-3-(3-[7-cloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato)trihidrato de monocalcio

- 10 Una mezcla de solvato de acetona del ácido (2E)-3-(3-[7-cloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico (60 g), etanol (540 ml) y agua (108 ml) se calentó a 60°C, y amoníaco acuoso al 5% (54 ml) se agregó gota a gota a esto con
- 15 agitación para disolver la mezcla. La solución se agitó alrededor de la misma temperatura durante 30 minutos y, después de la filtración, la solución se lavó con una mezcla de etanol (60 ml) y agua (12 ml). El filtrado se combinó con los lavados para obtener una solución de amoníaco (2E)-3-(3-
- 20 [7-cloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato. La solución se calentó a 75°C, y una solución acuosa de cloruro de calcio (5.9 g/120 ml) se agregó gota a gota a esto manteniendo la temperatura casi igual y con agitación. La
- 25 mezcla de reacción se calentó a 78°C, y se agitó alrededor de

la misma temperatura durante 3 horas y luego a 25°C durante 1 hora. Los cristales se colectaron por filtración, se lavan con etanol/agua (120 ml/120 ml), se secan y almacenan a temperatura ambiente para obtener el compuesto del título
5 como cristales incoloros (49 g, rendimiento 80.1%). Los cristales obtenidos muestran el patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la Fig. 2 y tiene los siguientes espaciadores reticulados representativos. La cristalinidad fue de 75%.

10 3.1 angstrom débil
 3.4 angstrom medio
 3.5 angstrom débil
 3.6 angstrom débil
 4.1 angstrom débil
15 4.4 angstrom débil
 4.5 angstrom débil
 5.9 angstrom débil
 6.2 angstrom medio
 6.7 angstrom medio
20 6.9 angstrom medio
 8.1 angstrom fuerte
 8.8 angstrom fuerte
 10.2 angstrom medio
 10.9 angstrom medio

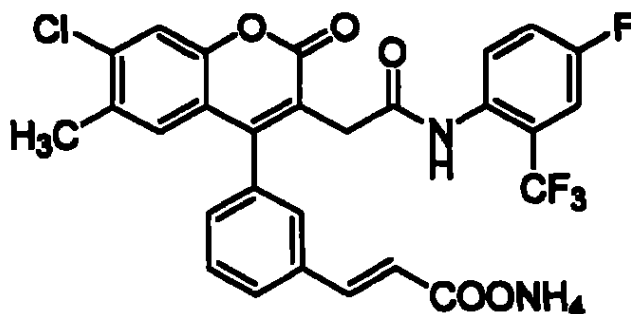
25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.17 (3H, s), 3.32 (2H,

br), 6.47 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 7.21-7.23 (1H, m),
7.32-7.54 (6H, m), 7.66 (2H, s), 9.65 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 8

- 5 (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato de amoniaco

10



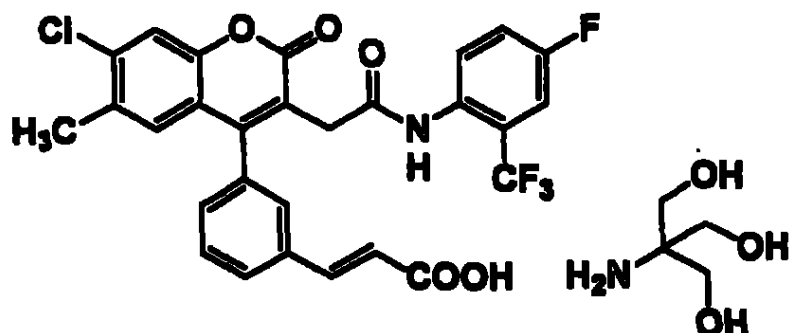
- 15 Una mezcla de solvato de acetona del ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico (6.18 g), etanol (56 ml) y agua (11 ml) se calentó a 60°C , y amoniaco acuoso al 5% (6 ml) se agregó gota a gota a esto con agitación para disolver la mezcla. La solución se concentró bajo presión reducida y los cristales obtenidos se secaron a
20 45°C durante 8 horas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como cristales incoloros (5.20 g, rendimiento 90.1%).

- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.18 (3H, s), 3.34 (2H, br), 3.80 (4H, brs), 6.46 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 6.85 (1H, s),
25 7.25-7.60 (8H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 9.68 (1H, brs).

Ejemplo 3

Sal de tris(hidroximetil)metilamina del ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico

5



10

Una mezcla del ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico (10.0 g), tris(hidroximetil)metilamina (2.2 g), etanol (70 ml) y acetónitrilo (100 ml) se calentó y se agita a 70°C para disolver la mezcla. El acetónitrilo (200 ml) se agregó lentamente a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 horas, gradualmente se enfría a temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales obtenidos se colectaron por filtración, se lavan con acetónitrilo, y se seca a 60°C durante 8 horas bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como cristales incoloros (10.5 g, rendimiento 86%). Los cristales obtenidos muestran el patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la Fig. 3 y la cristalinidad fue de 64%.

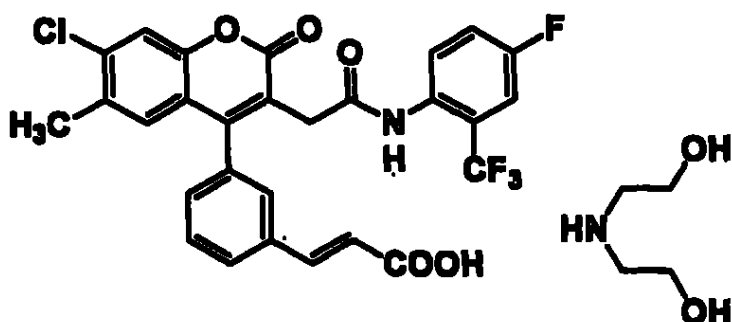
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.54 (3H, s), 3.38 (8H, m),
6.52 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.3-7.4 (3H, m), 7.5-
7.6 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 9.67 (1H,
brs).

5

Ejemplo 4

Sal dietanolamina del ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-
fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-
oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico

10



15

Una solución de dietanolamina (0.20 g) en etanol (20 ml)
se agregó a una solución del ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-
{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-
2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrílico (1.0 g) en una mezcla de
20 tetrahidrofurano (30 ml) y etanol (100 ml), y la mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se
evaporó bajo presión reducida, y los cristales obtenidos se
lavarón con etanol, y se seca a 60°C durante 8 horas bajo
presión reducida para obtener el compuesto del título como
25 cristales incoloros (0.8 g, rendimiento 67%).

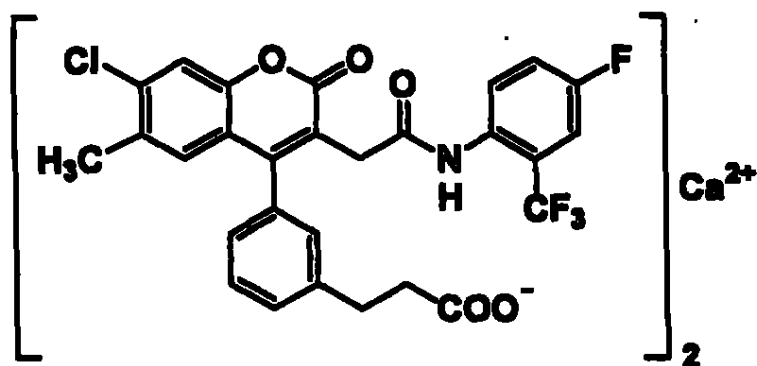
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 2.75 (4H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.36 (2H, m), 3.54 (4H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.30-7.4 (3H, m), 7.5-7.7 (4H, m), 7.71 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 9.67 (1H, brs).

5

Ejemplo 5

Bis(3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}propionato) de monocalcio

10



15

Una mezcla del ácido 3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}propiónico (100 mg) y acetona (2 ml) se calentó a 50°C , y se agregó NaOH 1N (0.18 ml) gota a gota a esto con agitación. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y a 5°C durante 1 hora, y los cristales precipitados se colectaron por filtración. Los cristales se lavaron sucesivamente con acetona/agua fría (95/5, 2 ml) y acetona fría (2 ml) para obtener la sal de sodio correspondiente. Una mezcla de la sal de sodio

20

25

de esta manera obtenida, etanol (1 ml) y agua (0.2 ml) se calentó a 50°C para disolver la mezcla, y una solución de cloruro de calcio (11 mg) en agua (0.2 ml) se agregó gota a gota a esto con agitación a 60°C.

5 Después de agitar a 60°C durante 2 horas, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales se colectaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con etanol/agua (1/1) y agua (10 ml x 3) para obtener el compuesto del título como cristales
10 incoloros (63 mg, rendimiento 61%).

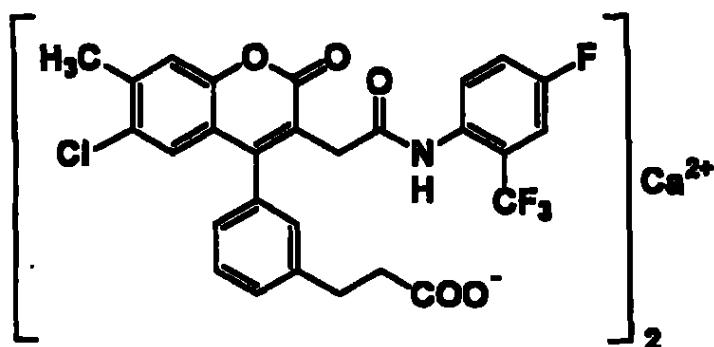
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.20 (3H, s), 2.2-2.4 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.36 (2H, m), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.3-7.7 (5H, m), 7.69 (1H, s), 9.78 (1H, brs).

15

Ejemplo 6

Bis(3-(3-[6-cloro-3-(2-([4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}propionato) de monocalcio

20

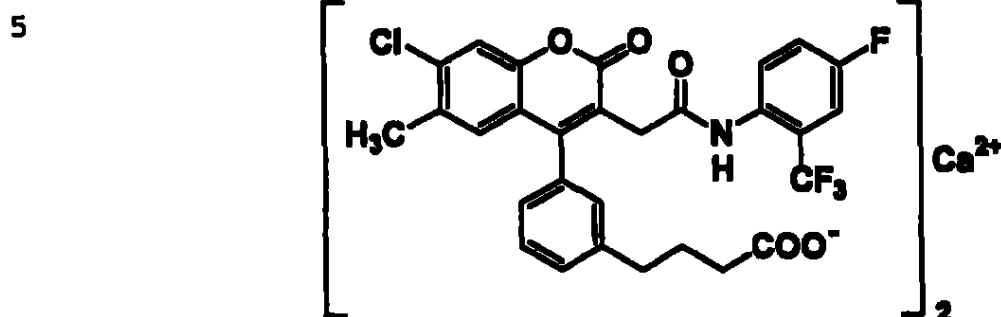


25

- Una mezcla del ácido 3-{3-[6-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}propiónico (100 mg) y acetona (2 ml) se calentó a 50°C, y se agregó NaOH 1N (0.18 ml) gota a gota a esto con agitación. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas y a 5°C durante 1 hora, y los cristales precipitados se colectaron por filtración. Los cristales se lavaron sucesivamente con acetona/agua fría (95/5, 2 ml) y acetona fría (2 ml) para obtener la sal de sodio correspondiente. Una mezcla de la sal de sodio de esta manera obtenida, etanol (1 ml) y agua (0.2 ml) se calentó a 50°C para disolver la mezcla, y una solución de cloruro de calcio (11 mg) en agua (0.2 ml) se agregó gota a gota a esto con agitación a 60°C. Después de agitar a 60°C durante 2 horas, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los cristales se colectaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con etanol/agua (1/1) y agua (10 ml x 3) para obtener el compuesto del título como cristales incoloros (70 mg, rendimiento 68%).
- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.2-2.4 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.38 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.3-7.6 (6H, m), 9.75 (1H, brs).

Ejemplo 7

Bis(4-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}butanoato) de monocalcio



10 Una mezcla del ácido 4-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}butanoico (100 mg) y acetona (2 ml) se calentó a 50°C, y se agregó NaOH 1N (0.18 ml) gota a gota a esto con agitación. La mezcla se agitó a 50°C durante 2

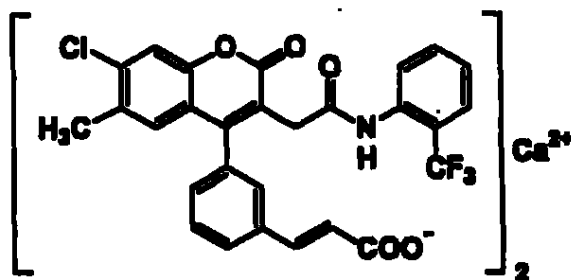
15 horas, se enfría, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de etanol (1 ml) y agua (0.2 ml) y una solución de cloruro de calcio (11 mg) en agua (0.2 ml) se agregó gota a gota a esto con agitación a 50°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas y luego a

20 temperatura ambiente durante la noche. Los cristales se colectaron por filtración, se lava sucesivamente con etanol/agua (1/1) y agua (10 ml x 3) para obtener el compuesto del título como cristales incoloros (89 mg, rendimiento 86%).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.7-1.9 (2H, m), 1.9-2.1

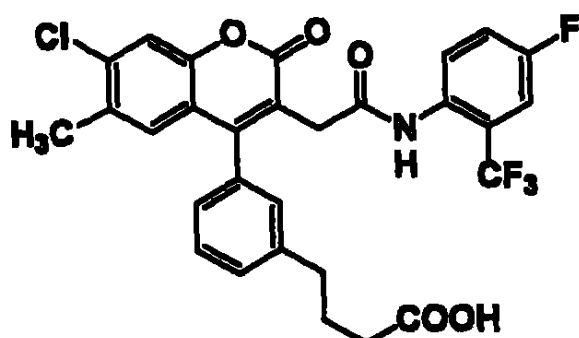
5 Ejemplo 8

10


$$^1\text{H-NMR (300 MHz, DMSO-}d_6) \delta \text{ (ppm): 2.20 (3H, s), 3.35 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=16\text{Hz}), 7.2-7.8 (10H, m), 9.60 (1H, br).}$$

Ácido

25



5

Una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0.4N en tetrahidrofurano (300 ml, 0.12 mol) se agregó gota a gota a una solución de 3-butenato de metilo (12.01 g, 0.12 mol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se agregó gota a gota a una solución de 2-[4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il]-N-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]acetamida obtenido en el Ejemplo de referencia 4 (34.12 g, 0.06 mol), metóxido de sodio (9.72 g, 0.18 mol) y dicloruro de (1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno)paladio (9.8 g, 0.012 mol) en tetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se puso a reflujo durante 17 horas. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y solución salina saturada, y se seca sobre sulfato

25

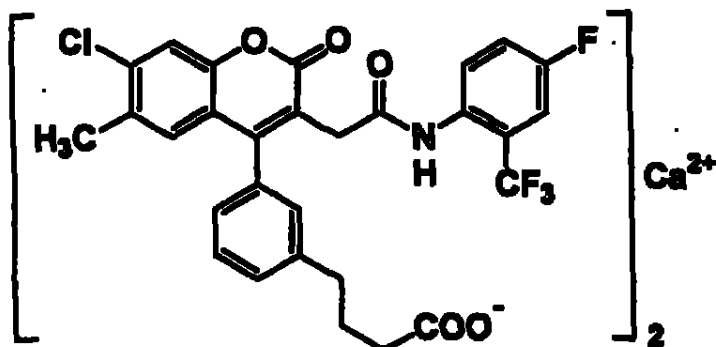
de magnesio. El extracto se concentró, y profundamente
purificado por cromatografía en columna de gel de sílice
para obtener un producto crudo de 4-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-
fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-7-metil-
5 2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}butanoato de metilo (34.96 g).
Esto se disolvió en un solvente mezclado de etanol (300
ml) y tetrahidrofurano (300 ml), una solución acuosa 2N
de hidróxido de sodio (118.5 ml, 0.237 mol) se agregó a
esto, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
10 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua. El
extracto se lavó con dietil éter, se neutraliza con ácido
clorhídrico 6N, y se extrae con acetato de etilo. El
extracto se lavó con solución salina saturada, se seca
sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se
15 purificó por cromatografía en columna y luego se
recristaliza de acetonitrilo para obtener el compuesto
del título (12.04 g): pf 196°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.77-1.89 (2H, m), 2.17-
2.28 (5H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.34 (2H, s), 6.90 (1H, s),
20 7.12-7.19 (2H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.47-7.63 (3H, m), 7.68
(1H, s), 9.62 (1H, s), 12.04 (1H, s).

Ejemplo 9

Bis(4-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}butanoato) de monocalcio

5



10

A una solución del ácido 4-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}butanoico obtenido en el Ejemplo de referencia 9 (26.7 g, 0.0463 mol) en acetona (534 ml) se
 15 agregó amoniaco acuoso al 25% (4 ml) a 50°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo (534 ml) y agua (107 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70°C, y una solución
 20 de cloruro de calcio (3.14 g, 0.0255 mol) en agua (107 ml) se agregó lentamente gota a gota a esto. La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 3.5 horas, se agregó agua (214 ml) a esto y la mezcla se agitó además a 70°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. Los cristales
 25 obtenidos se colectaron por filtración, se lavan con agua.

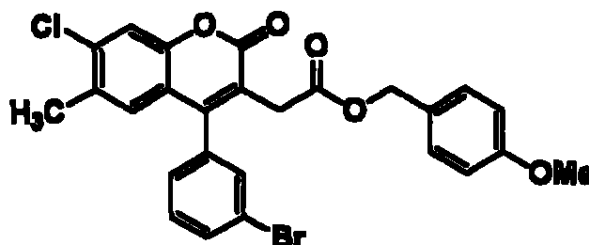
252
253

(100 ml) y se seca a 50°C bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (26.67 g).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.71-1.85 (2H, m), 2.03 (2H, t, J = 7.1Hz), 2.20 (3H, s), 2.62 (2 H, t, J = 7.2Hz),
5 3.30-3.44 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.07-7.16 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, t, J=7.7Hz), 7.50-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, s), 9.77 (1H, s).

Ejemplo de referencia 10

10 [4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acetato] de 4-Metoxibencilo



15

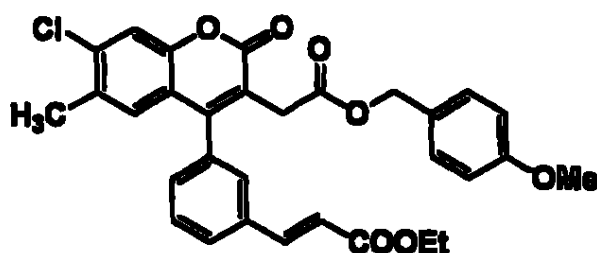
Se agregó carbonato de potasio (1.52 g) a una solución del ácido [4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il]acético obtenido en el Ejemplo de referencia 3 (4.08 g)
20 y cloruro de p-metoxibencilo (1.63 ml) en DMF (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se vació en agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para obtener el compuesto del
25 título (4.35 g, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.88 (2H, ddd, $J = 8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.12-7.17 (1H, m), 7.26 (2H, ddd, $J = 8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.32-7.41 (3H, m), 7.56 (1H, ddd, $J = 8.8\text{Hz}, 1.8\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 11

(2E)-3-[3-(7-cloro-3-(2-[(4-metoxibenzoil)oxi]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2-cromen-4-il)fenil]acrilato de etilo

10



15 Acetato de paladio (850 mg) y trifenilfosfina (2.0 g) se agregaron a una solución de [4-(3-bromofenil)-7-cloro-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il]acetato de 4-metoxibencilo obtenido en el Ejemplo de referencia 10 (20 g), acrilato de etilo (5.1 ml) y trietilamina (6.3 ml) en DMF (100 ml), y la mezcla se agitó a

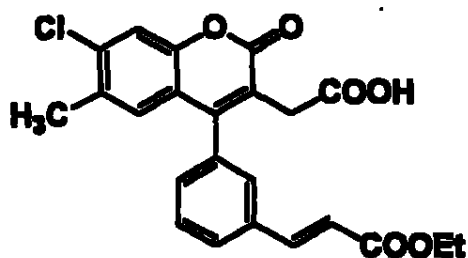
20 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (solvente desarrollado: acetato de etilo-hexano=1:3) para obtener el compuesto del

25 título como cristales (17 g, 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.34 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.05 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 16.2\text{Hz}$), 6.78 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.20-7.25 (3H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.51 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.64-7.72 (2H, m) .

Ejemplo de referencia 12

Ácido (7-cloro-4-{3-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]fenil}-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acético



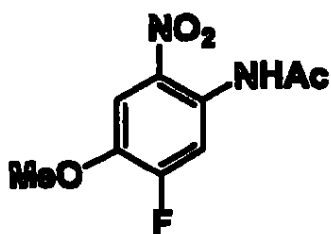
15

Ácido trifluoroacético (12 ml) se agregó a una mezcla de (2E)-3-[3-(7-cloro-3-{2-[(4-metoxibenzoil)oxi]-2-oxoetil}-6-metil-2-oxo-2-cromen-4-il)fenil]acrilato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 11 (2.95 g) y anisol (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida, agua se agregó al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para obtener el compuesto del título como cristales (2.0 g, 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.33 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.36 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 3.44 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.40-7.42 (2H, m), 7.59 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.67-7.73 (2H, m).

Ejemplo de referencia 13

N-(5-Fluoro-4-metoxi-2-nitrofenil)acetamida



10

Anhídrido acético (5 ml) se agregó a 3-fluoro-4-metoxianilina (5.0 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y ácido nítrico (2.3 ml) se agregó gota a gota a esto. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y agua se agregó a esto. El precipitado resultante se colectó y se lava con agua para obtener el compuesto del título como cristales (5.7 g, 71%).

20

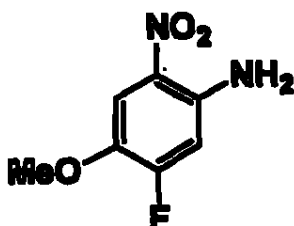
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.29 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.66 (1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 10.39 (1H, brs).

25

Ejemplo de Referencia 14

5-Fluoro-4-metoxi-2-nitroanilina

5



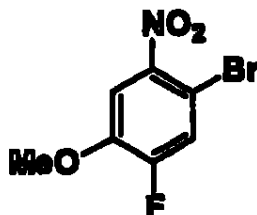
N-(5-Fluoro-4-metoxi-2-nitrofenil)acetamida obtenido en el Ejemplo de referencia 13 (5.7 g) se suspendió en etanol (20 ml), y ácido clorhídrico 6N (100 ml) se agregó a esto. La
10 mezcla se puso a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y el precipitado resultante se colectó y se lava con agua para obtener el compuesto del título como cristales (4.1 g, 88%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.87 (3H, s), 6.00 (1H, brs),
15 6.54 (1H, d, J = 14.7Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.7Hz).

Ejemplo de Referencia 15

1-Bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno

20



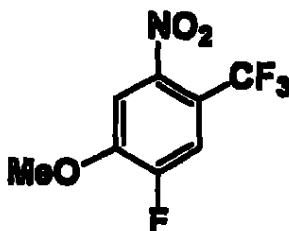
5-Fluoro-4-metoxi-2-nitroanilina obtenido en el Ejemplo de referencia 14 (4.1 g) se disolvió en un solvente mezclado
25 de agua (20 ml) y 1,4-dioxano (10 ml), 48% de ácido

bromhídrico (12 ml) se agregó a la solución bajo reflujo, y luego la mezcla se puso a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, nitrito de sodio se agregó gota a gota a esto, y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 15 minutos. La mezcla resultante se agregó gota a gota a una solución de bromuro de cobre (I) (3.6 g) en una mezcla de agua (20 ml) y 48% ácido bromhídrico (12 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 60°C durante 15 minutos, se enfrió temperatura ambiente, y se agita además durante 1 hora. La mezcla de 10 reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (solvente desarrollado: acetato de etilo-hexano =1:8) para obtener el compuesto del título como cristales (5 g, 15 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.96 (3H, s), 7.46 (1H, d, J = 9.9Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.1Hz).

Ejemplo de referencia 16

20 1-Fluoro-2-metoxi-4-nitro-5-(trifluorometil)benceno

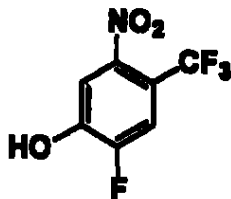


Bromuro de cobre (I) (0.16 g) y $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$ (4.2 ml) se agregaron a una solución de 1-bromo-5-fluoro-4-metoxi-2-nitrobenceno obtenido en el Ejemplo de referencia 15 (5 g) en DMF (40 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche bajo atmósfera. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se agregó a esto, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (solvente desarrollado: acetato de etilo-hexano = 1:8) para obtener el compuesto del título como una sustancia aceitosa (3.1 g, 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.03 (3H, s), 7.53 (1H, d, J = 10.8Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.2Hz).

Ejemplo de referencia 17

2-Fluoro-5-nitro-4-(trifluorometil)fenol



Una solución de 1N de tribromuro de boro en diclorometano (15 ml) se agregó gota a gota a una solución de 1-fluoro-2-metoxi-4-nitro-5-(trifluorometil)benceno obtenido en el

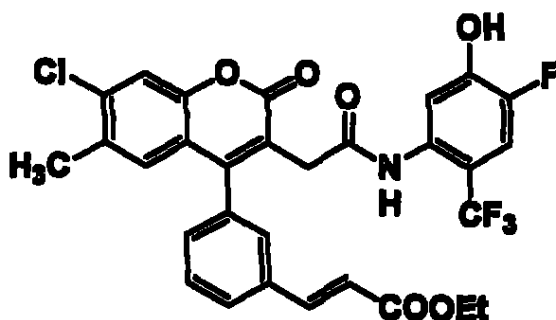
Ejemplo de referencia 16 (1.4 g) en diclorometano (5 ml) con enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se agregó agua y ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción. Después de agitar 5 durante 30 minutos, una capa orgánica se separó, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (solvente desarrollado: acetato de etilo-hexano= 1:3) para obtener el compuesto del título como cristales 10 (0.5 g, 38%) .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.72 (1H, brs), 7.55 (1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$) .

Ejemplo de referencia 18

15 (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-5-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil]-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato de etilo

20



Níquel Raney (0.5 g) se agregó a una solución de 2-fluoro-5-nitro-4-(trifluorometil)fenol obtenido en el Ejemplo 25 de referencia 17 (0.5 g) en THF (5 ml), y la mezcla se agitó

durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se removi6 por filtraci6n y el catalizador se lav6 con THF. El combinado filtrado y los lavados se diluyeron con THF para obtener una soluci6n de 5-amino-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenol en THF (50 ml).

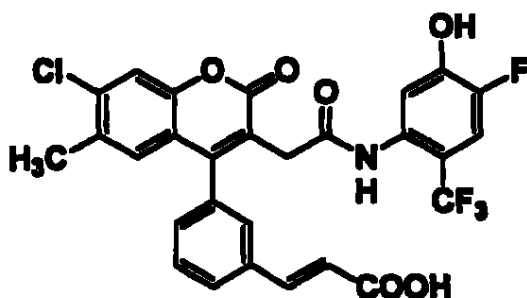
DMF (una gota) se agreg6 a una soluci6n de 6cido (7-cloro-4-(3-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]fenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)ac6tico obtenido en el Ejemplo de referencia 12 (800 mg) en THF (20 ml), y cloruro de oxalilo (0.2 ml) se agreg6 gota a gota a esto. Despu6s de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacci6n se concentr6, la soluci6n antes mencionada de 5-amino-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenol en THF (50 ml) se agreg6 al residuo, y la mezcla se agit6 durante la noche. La mezcla de reacci6n se concentr6, y el residuo se purific6 por cromatograf6a en columna (solvente desarrollado: acetato de etilo-hexano= 1:3) para obtener el compuesto del t6tulo como cristales (0.84 g, 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.31 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.28 (3H, s), 3.42 (1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$), 3.62 (1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$), 4.23 (2H, g, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J = 15.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.21 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.56-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, brs), 8.50 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 19

Ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-([4-fluoro-5-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il)fenil]acrílico

5



10

(2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-([4-fluoro-5-hidroxi-2-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 18 (0.84 g) se disolvió en una mezcla de THF (40 ml) y etanol (40 ml), y solución hidróxido de sodio acuoso 2N (5 ml) se agregó a esto. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró, y ácido clorhídrico 1N se agregó al residuo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para obtener el compuesto del título como cristales (0.346 g, 43%).

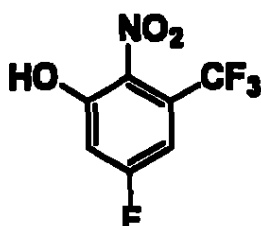
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.26 (3H, s), 3.34 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 16.2Hz), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.50 (1H, d, J = 11.4Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.92 (1H, d, J

25

= 7.8Hz), 9.52 (1H, brs), 10.94 (1H, brs), 12.41 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 20

5 5-Fluoro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenol



10

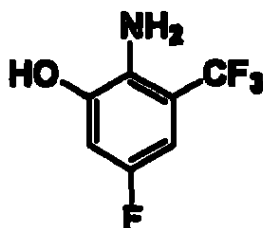
5-Fluoro-3-(trifluorometil)fenol (1.27 g) se disolvió en ácido acético (3 ml) y agua (1.5 ml), y ácido nítrico (3.0 ml) se agregó a esto. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después de enfriarse, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con éter. El extracto se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (solución desarrollada: acetato de etilo-hexano= 1:3) para obtener el compuesto del título como aceite (0.33 g, 21%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.06 (1H, dd, J = 8.7Hz, 2.7Hz), 7.15 (1H, m). 25 como un aceite: ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6.92 (1H, dd, J = 10.5Hz, 2.7Hz), 7.02 (1H, m).

25

Ejemplo de referencia 21

2-Amino-5-fluoro-3-(trifluorometil)fenol



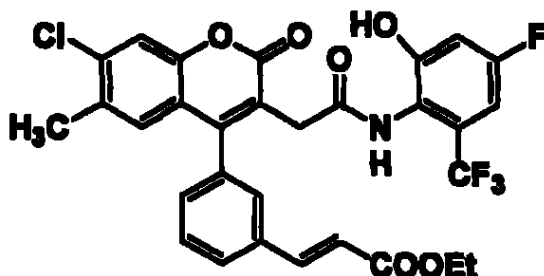
5

5-Fluoro-2-nitro-3-(trifluorometil)fenol obtenido en el
Ejemplo de referencia 20 se disolvió en etanol (15 ml), 10%
Pd-C (100 mg) se agregó a la solución, y la mezcla se agitó
10 durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. El
catalizador se removi6 por filtración y la mezcla de reacción
se concentró para obtener el compuesto del título como aceite
(0.22 g, 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.67 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.77
15 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 22

(2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-hidroxi-6-
(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-
20 cromen-4-il]fenil]acrilato de etilo



25

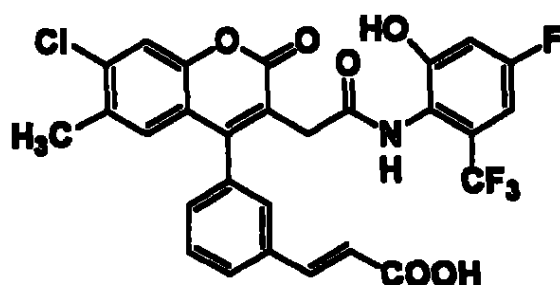
DMF (una gota) se agregó a una solución de ácido (7-cloro-4-((3-[(1E)-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]fenil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-3-il)acético (430 mg) en THF (20 ml), y cloruro de oxalilo (0.11 ml) se agregó gota a gota a esto.

5 Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en THF (10 ml), 2-amino-5-fluoro-3-(trifluorometil)fenol obtenido en el Ejemplo de referencia 21 (0.22 g) se agregó a esto, y la mezcla se agitó durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la
10 mezcla se extrajo con agua. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1N, una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra. El residuo se purificó por cromatografía en columna (solvente desarrollado: acetato de etilo-hexano= 1:3) para
15 obtener el compuesto del título como cristales (0.31 g, 45%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (3H, t, J = 7.2Hz), 2.31 (3H, s), 3.48 (1H, d, J = 14.7Hz), 3.54 (1H, d, J = 14.7Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2Hz), 6.51 (1H, d, J = 15.9Hz), 6.88 (1H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.35 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.61
20 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.72 (2H, m), 8.21 (1H, brs).

Ejemplo de referencia 23

Ácido (2E)-3-(3-[7-cloro-3-(2-([4-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]amino)-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil)acrílico
25



5
 (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil}acrilato de etilo obtenido en el Ejemplo
 10 de referencia 22 (0.31 g) se disolvió en una mezcla de THF (5 ml) y etanol (5 ml), y solución de hidróxido de sodio acuosa 2N (1.5 ml) se agregó a esto. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró. Al residuo se agregó ácido clorhídrico 1N y la mezcla se
 15 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para obtener el compuesto del título como cristales (0.155 g, 52%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.25 (3H, s), 3.33 (2H, m),
 20 6.57 (1H, d, J = 16.2Hz), 6.89-6.99 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.57-7.69 (4H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.5Hz), 9.17 (1H, brs), 10.53 (1H, brs), 12.32 (1H, brs).

En los siguientes Ejemplos de Formulación y Ejemplos Experimentales, los compuestos A hasta E significan los
 25 siguientes compuestos.

Compuesto A: bis((2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]acrilato)trihidrato de monocalcio,

5 Compuesto B: sal de tris(hidroximetil)metilamina (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]acrilato

Compuesto C: sal de dietanolamina (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]acrilato

10 Compuesto D: bis(3-[3-[6-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-7-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]propionato) de monocalcio

Compuesto E: bis(4-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]butanoato de monocalcio

15

Ejemplo de formulación

Un agente de regresión de placa rico en lípido o un inhibidor ACAT contiene el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo que puede producirse, por ejemplo, por las siguientes formulaciones.

20

En las siguientes formulaciones, como ingredientes (aditivos) diferentes a un ingrediente activo, los productos enlistados en Farmacopoyea Japonesa, Codees farmacéutica Japonesa o Excipientes farmacéuticos Japoneses pueden usarse.

25

1. Cápsula

	(1) Compuesto A:	10 mg
	(2) Lactosa:	90 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	70 mg
5	(4) Estearato de magnesio:	10 mg
	Una cápsula	180 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y luego se granulan. A esto se agrega el resto de (4) y el completo se
10 encapsula en una cápsula de gelatina.

2. Tableta

	(1) Compuesto A:	2.705 mg
	(2) Manitol:	438.295 mg
15	(3) Celulosa microcristalina:	90 mg
	(4) Povidona:	30 mg
	(5) Croscarmelosa de sodio:	30 mg
	(6) Estearato de magnesio:	9 mg
	(7) Hidroxipropilmetilcelulosa	16.72 mg
20	(8) Macrogol:	3.6 mg
	(9) Dióxido de titanio:	3.6 mg
	(10) Óxido férrico:	0.08 mg
	Una tableta	624 mg

(1), (2), (3) y (4) se granulan. A este gránulo, (5) y
25 (6) se agregaron y se comprime en una tableta. La tableta

resultante se recubrió con la solución acuosa de la mezcla de (7), (8), (9) y (10) para dar la tableta recubierta con película.

5 3. Formulación de inyección

- (1) Compuesto A: 10 mg
- (2) Inositol: 100 mg
- (3) Alcohol bencílico: 20 mg

Una ampollita 130 mg

10 (1), (2) y (3) se disolvieron en agua destilada para inyección para hacer el volumen total de 2 ml, y se carga en una ampollita. Todas las etapas se llevaron a cabo asépticamente.

15 4. Cápsula

- (1) Compuesto B: 10 mg
- (2) Lactosa: 90 mg
- (3) Celulosa microcristalina: 70 mg
- (4) Estearato de magnesio: 10 mg

20 Una cápsula 180 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y luego se granulan. A esto se agrega el resto de (4) y el completo se encapsula en una cápsula de gelatina.

25

5. Tableta

	(1) Compuesto B:	2.705 mg
	(2) Manitol:	438.295 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	90 mg
5	(4) Povidona:	30 mg
	(5) Croscarmelosa de sodio:	30 mg
	(6) Estearato de magnesio:	9 mg
	(7) Hidroxipropilmetilcelulosa	16.72 mg
	(8) Macrogol:	3.6 mg
10	(9) Dióxido de titanio:	3.6 mg
	(10) Óxido férrico:	0.08 mg
	Una tableta	624 mg

(1), (2), (3) y (4) se granulan. A este gránulo, (5) y (6) se agregaron y se comprime en una tableta. La tableta resultante se recubrió con la solución acuosa de la mezcla de (7), (8), (9) y (10) para dar la tableta recubierta con película.

6. Formulación de inyección

	(1) Compuesto B:	10 mg
20	(2) Inositol:	100 mg
	(3) Alcohol bencílico:	20 mg

Una ampolleta 130 mg

(1), (2) y (3) se disolvieron en agua destilada para inyección para hacer el volumen total de 2 ml, y se carga en una ampolleta. Todas las etapas se llevaron a cabo

270
271

asépticamente.

7. Cápsula

	(1) Compuesto C:	10 mg
5	(2) Lactosa:	90 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	70 mg
	(4) Estearato de magnesio:	10 mg
	Una cápsula	180 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y luego se granulan. A esto se agrega el resto de (4) y el completo se encapsula en una cápsula de gelatina.

8. Tableta

	(1) Compuesto C:	2.705 mg
15	(2) Manitol:	438.295 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	90 mg
	(4) Povidona:	30 mg
	(5) Croscarmelosa de sodio:	30 mg
	(6) Estearato de magnesio:	9 mg
20	(7) Hidroxipropilmetilcelulosa	16.72 mg
	(8) Macrogol:	3.6 mg
	(9) Dióxido de titanio:	3.6 mg
	(10) Óxido férrico:	0.08 mg
	Una tableta	624 mg

25 (1), (2), (3) y (4) se granulan. A este gránulo, (5) y

(6) se agregaron y se comprime en una tableta. La tableta resultante se recubrió con la solución acuosa de la mezcla de (7), (8), (9) y (10) para dar la tableta recubierta con película.

5

9. Formulación de inyección

(1) Compuesto C:	10 mg
(2) Inositol:	100 mg
(3) Alcohol bencílico:	20 mg

10 Una ampollita 130 mg

(1), (2) y (3) se disolvieron en agua destilada para inyección para hacer el volumen total de 2 ml, y se carga en una ampollita. Todas las etapas se llevaron a cabo asépticamente.

15

10. Cápsula

(1) Compuesto D:	10 mg
(2) Lactosa:	90 mg
(3) Celulosa microcristalina:	70 mg

20 (4) Estearato de magnesio: 10 mg

Una cápsula 180 mg

(1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y luego se granulan. A esto se agrega el resto de (4) y el completo se encapsula en una cápsula de gelatina.

25

11. Tableta

	(1) Compuesto D:	2.705 mg
	(2) Manitol:	438.295 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	90 mg
5	(4) Povidona:	30 mg
	(5) Croscarmelosa de sodio:	30 mg
	(6) Estearato de magnesio:	9 mg
	(7) Hidroxipropilmetilcelulosa	16.72 mg
	(8) Macrogol:	3.6 mg
10	(9) Dióxido de titanio:	3.6 mg
	(10) Óxido férrico:	0.08 mg
	Una tableta	624 mg

(1), (2), (3) y (4) se granulan. A este gránulo, (5) y (6) se agregaron y se comprime en una tableta. La tableta resultante se recubrió con la solución acuosa de la mezcla de (7), (8), (9) y (10) para dar la tableta recubierta con película.

12. Formulación de inyección

20	(1) Compuesto D:	10 mg
	(2) Inositol:	100 mg
	(3) Alcohol bencílico:	20 mg

Una ampollita 130 mg

(1), (2) y (3) se disolvieron en agua destilada para inyección para hacer el volumen total de 2 ml, y se carga en

una ampollita. Todas las etapas se llevaron a cabo asépticamente.

13. Cápsula

5	(1) Compuesto E:	10 mg
	(2) Lactosa:	90 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	70 mg
	(4) Estearato de magnesio:	10 mg
	Una cápsula	180 mg

10 (1), (2), (3) y 1/2 de (4) se mezclan y luego se granulan. A esto se agrega el resto de (4) y el completo se encapsula en una cápsula de gelatina.

14. Tableta

15	(1) Compuesto E:	2.705 mg
	(2) Manitol:	438.295 mg
	(3) Celulosa microcristalina:	90 mg
	(4) Povidona:	30 mg
	(5) Croscarmelosa de sodio:	30 mg
20	(6) Estearato de magnesio:	9 mg
	(7) Hidroxipropilmetilcelulosa	16.72 mg
	(8) Macrogol:	3.6 mg
	(9) Dióxido de titanio:	3.6 mg
	(10) Óxido férrico:	0.08 mg
25	Una tableta	624 mg

(1), (2), (3) y (4) se granulan. A este gránulo, (5) y (6) se agregaron y se comprime en una tableta. La tableta resultante se recubrió con la solución acuosa de la mezcla de (7), (8), (9) y (10) para dar la tableta recubierta con película.

15. Formulación de inyección

(1) Compuesto E:	10 mg
(2) Inositol:	100 mg
10 (3) Alcohol bencílico:	20 mg
Una ampollita	130 mg

(1), (2) y (3) se disolvieron en agua destilada para inyección para hacer el volumen total de 2 ml, y se carga en una ampollita. Todas las etapas se llevaron a cabo asépticamente.

Ejemplo Experimental 1 (capacidad de absorbencia oral)

La capacidad de absorbencia oral del compuesto de la presente invención se ilustrará por el siguiente Ejemplo Experimental.

[Método] Se fuerzan a tomar el compuesto A, B o X oralmente conejos blancos de Nueva Zelanda machos (n=3) (suspensión al 0.5% en metilcelulosa, la dosis fue 10 mg/kg en términos del compuesto X). Se mide un nivel sanguíneo del compuesto X con el tiempo para determinar el nivel sanguíneo

275
276

máximo (Cmax) y el tiempo requerido para alcanzar el nivel sanguíneo máximo (Tmax).

Compuesto X: ácido (2E)-3-{3-[7-cloro-3-(2-{[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino}-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-cromen-4il]fenil}acrílico descrito en la Publicación Internacional WO 02/06264.

[Resultados] Los resultados se muestran en la tabla 1. Cuando el compuesto A o B se administra oralmente, un nivel sanguíneo mayor al de la administración oral del Compuesto X se observa.

Tabla 1

	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto X
Cmax (ng/mL)	132 ± 29	150 ± 60	17 ± 3
Tmax (h)	0.67 ± 0.29	1.17 ± 0.76	1.33 ± 0.58

Como se aprecia de estos resultados, el compuesto de la presente invención muestra una capacidad de absorbencia oral excelente.

Ejemplo Experimental 2 (actividad inhibidora ACAT)

[Preparación de ACAT de microsoma de macrófago abdominal de ratón]

De conformidad con el método de Hakamada et al.

(Experimental Medicine Supplement vol. 14. No. 12, Circulation Research Protocol, p, 49-52, 1996), se toma un macrófago abdominal de un ratón C57BL6J estimulado con tioglicolato y se cultiva durante 24 horas en un medio RPMI 5 1640-25 mM HEPES (pH 7.0) que contiene lipoproteína β de muy baja densidad de conejo (β -VLDL, 150 μ g colesterol/ml) que se ha preparado por el método de Ishii et al. (Ishii I et al., Arterioscler, Thromb., 12, 1139-1145, 1992). El macrófago abdominal se colecta entonces por centrifugación (4°C, 1,000 10 rpm, 5 minutos) y se sonica. El líquido sonicado se centrifuga (4°C, 5000 rpm, 15 minutos) y luego se ultracentrifuga (4°C, 50,000 rpm, 90 minutos) para preparar una microsoma. La microsoma así obtenida se usa para medir la actividad inhibidora ACAT del compuesto de prueba como ACAT 15 de microsoma de macrófago abdominal de ratón.

[Método para medir la actividad inhibidora ACAT]

Una mezcla del compuesto de prueba, solución amortiguadora Tris-HCL que contiene albúmina-colesterol (pH 20 7.5) y ACAT de microsoma de macrofago abdominal de ratón se incuban previamente a 37°C durante 10 minutos, y se agrega para hacer reaccionar a 37°C durante 20 minutos. Una solución compuesta de agua destilada-alcohol metílico-cloroformo (2:2:1 v/v) se agregó para detener la reacción, y el éster de 25 colesterilo producido (CE) se extrajo con agitación. El

extracto se somete a cromatografía delgada en gel de sílice (éster de petróleo: éter dietílico: ácido acético = 9:1:0.1 v/v), y la fracción ^3H -CE resultante se mide con un contador de escintilación.

5 La relación inhibidora ACAT se calcula de la proporción basada en la actividad ACAT sin el compuesto de prueba, y un valor IC_{50} se calcula como la concentración del compuesto de prueba que muestra una relación de inhibición de ACAT del 50%. Como resultado, el valor IC_{50} del compuesto A fue 1956
10 nM.

 Como es aparente de los resultados anteriores, el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora excelente, y es útil como un agente para tratar la arterioesclerosis que resulta en una formación inhibida y una
15 regresión de una lesión arterioesclerótica.

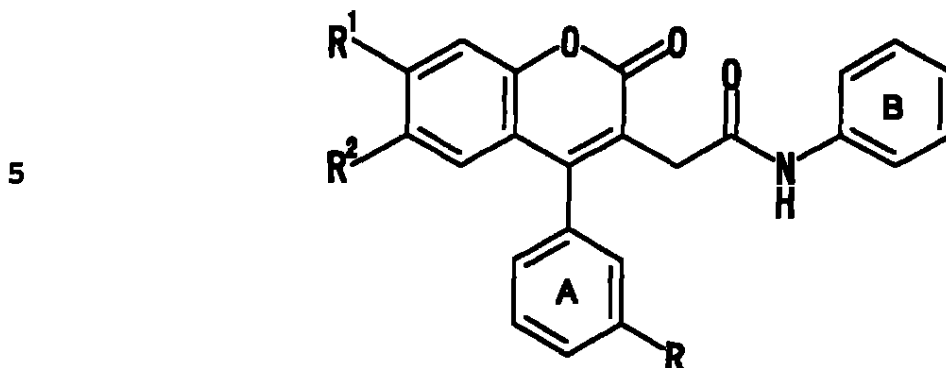
Aplicabilidad industrial

 Ya que el compuesto de la presente invención tiene una actividad regresiva de la placa rica en lípido excelente
20 y/o una actividad inhibidora ACAT, propiedades fisicoquímicas excelentes y capacidad de absorbencia oral, son útiles como un medicamento para prevenir o tratar, síndrome coronario tal como infarto al miocardio y angina inestable; oclusión arterial periférica, hiperlipemia,
25 infarto cerebral, apoplejía cerebral, arterioesclerosis,

ateroesclerosis, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple y síndrome de metabolismo, etc., en un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, vaca, cerdo, mono, humano etc.) o prevenir o tratar la
5 restenosis después de PTCA o después de una colocación de endoprótesis vascular.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de metal alcalinotérreo o una sal amina orgánica de un compuesto representado por la fórmula [I]:



caracterizado porque R^1 y R^2 son cada uno un átomo de
10 hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidrocarburo
lineal opcionalmente sustituido; el anillo A es un anillo
benceno opcionalmente además sustituido; el anillo B es un
anillo benceno opcionalmente sustituido; R es un grupo
carboxilo o un grupo hidrocarburo lineal sustituido con un
15 grupo carboxilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque es un hidrato.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque R^1 y R^2 son cada uno un átomo de halógeno
20 o un grupo alquilo C_{1-7} opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizado porque el anillo B es un anillo benceno que es
sustituido con un grupo alquilo halogenado y/o un átomo de
halógeno.

25 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado porque R es un grupo representado por la fórmula $-(CH_2)_n-R'$ caracterizado porque R' es un grupo carboxilo y n es un entero de 0 hasta 6.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 5 caracterizado porque R es un grupo representado por la fórmula $-(CH=CH)_{n''}-R'$ caracterizado porque R' es un grupo carboxilo y n'' es un entero desde 1 hasta 3.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 10 caracterizado porque es una sal de metal alcalinotérreo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de metal alcalinotérreo es una sal de calcio.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, 15 caracterizado porque es una sal amina orgánica.

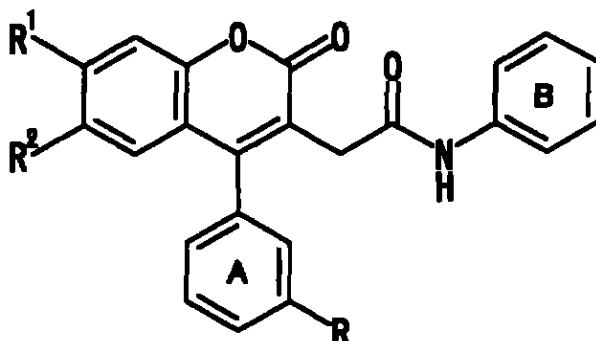
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque la sal de amina orgánica es una sal de amina primaria.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20 10, caracterizado porque la sal de amina primaria es una sal tris(hidroximetil)metilamina.

12. El compuesto caracterizado porque es seleccionado del grupo que consiste de bis((2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-

2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]acrilato) de monocalcio, sal de
 tris(hidroximetil)metilamina de (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-
 [[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil]-6-
 metil-2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]acrilato, sal de
 5 dietanolamina de (2E)-3-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-
 (trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-
 cromen-4-il]fenil]acrilato, bis(3-[3-[6-cloro-3-(2-[[4-
 fluoro-2-(trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-7-metil-
 2-oxo-2H-cromen-4-il]fenil]propionato) de monocalcio y
 10 bis(4-[3-[7-cloro-3-(2-[[4-fluoro-2-
 (trifluorometil)fenil]amino]-2-oxoetil)-6-metil-2-oxo-2H-
 cromen-4-il]fenil]butanoato) de monocalcio, o un hidrato
 del mismo.

13. Un proceso para producir una sal de metal
 15 alcalinotérreo de un compuesto representado por la fórmula
 [I]:



20

en donde cada símbolo es como se define de conformidad con la
 reivindicación 1, caracterizado porque comprende ponerse en
 contacto con un compuesto representado por la fórmula [I] con
 25 un hidróxido de metal alcalinotérreo o un hidruro de metal

alcalinotérreo, o al poner en contacto una sal del metal alcalino de un compuesto representado por la fórmula [I] con un haluro de metal alcalinotérreo.

14. Un cristal caracterizado porque es del compuesto de
5 conformidad con la reivindicación 1.

15. Un medicamento caracterizado porque comprende el compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o un cristal del mismo.

16. El medicamento de conformidad con la reivindicación
10 15, caracterizado porque es una preparación oral.

17. El medicamento de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque es un agente de regresión de placa rico en lípido o un inhibidor ACAT.

18. El medicamento de conformidad con la
15 reivindicación 15, caracterizado porque es un agente profiláctico o terapéutico contra síndrome coronario, infarto al miocardio, angina inestable, restenosis arteria coronaria después de PTCA o después de una colocación de endoprótesis bascular, oclusión arterial periférica,
20 hiperlipemia, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple o síndrome de metabolismo, o un agente para la regresión, inhibición o progresión de o estabilizar una lesión arterioesclerótica o aterosclerótica.

25 19. El agente para la regresión, progreso de la

inhibición de o estabilizar una lesión arterioesclerótica o ateroesclerótica de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque se combina con un inhibidor HMG-CoA de reductasa.

5

20. Un método para la regresión de una placa rica en lípidos o inhibición de ACAT en un mamífero que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 a un mamífero.

10

21. Un método para prevenir o tratar síndrome coronario, infarto de miocardio, angina inestable, restenosis de arteria coronaria después de PTCA, oclusión de arteria periférica, hiperlipidemia, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple o

15 síndrome metabólico, inhibición progresión de o estabilizar una lesión arteriosclerótica en un mamífero que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 al mamífero.

20

22. El método para la regresión, inhibición progresión de o estabilizar una lesión arterioesclerótica de acuerdo a la reivindicación 21 que comprende administrar el compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en combinación con un inhibidor

25 de reductasa HMG-CoA.

23. El uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para la producción de un agente de regresión de placa rica en lípidos o un inhibidor ACAT.

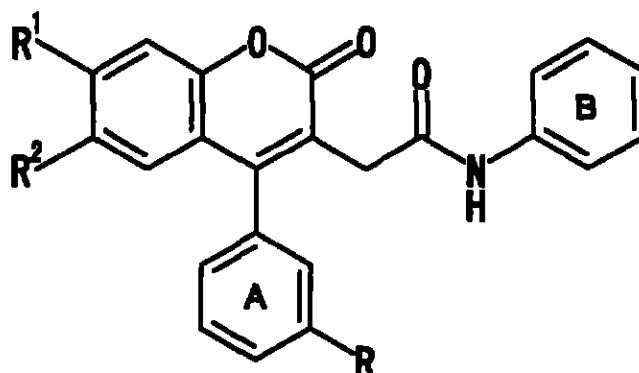
24. El uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para la producción de un profiláctico o agente terapéutico contra síndrome coronario, infarto al miocardio, angina inestable, restenosis arterial coronaria después PTCA o una colocación de endoprótesis vascular, oclusión arterial periférica, hiperlipemia, infarto cerebral, apoplejía cerebral, enfermedad de Alzheimer, síndrome de riesgo múltiple o síndrome de metabolismo, o un agente para la regresión, inhibición del progreso de o estabilizar una lesión arterioesclerótica o aterosclerótica.

25. El uso del compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para producción de un agente para la regresión, inhibición del progreso de o para estabilizar una lesión arterioesclerótica o aterosclerótica de conformidad con la reivindicación 24, que se combina con un inhibidor de reductasa HMG-CoA.

Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a una sal de metal alcalinotérrea o una sal de amina orgánica de un compuesto representado por la fórmula [I]:

5



10

en donde R^1 y R^2 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo hidrocarburo lineal opcionalmente substituido; el anillo A es un anillo benceno opcionalmente además substituido; el anillo B es un anillo benceno opcionalmente substituido; R es un grupo carboxilo o un grupo hidrocarburo lineal substituido con un grupo carboxilo y similares.

15

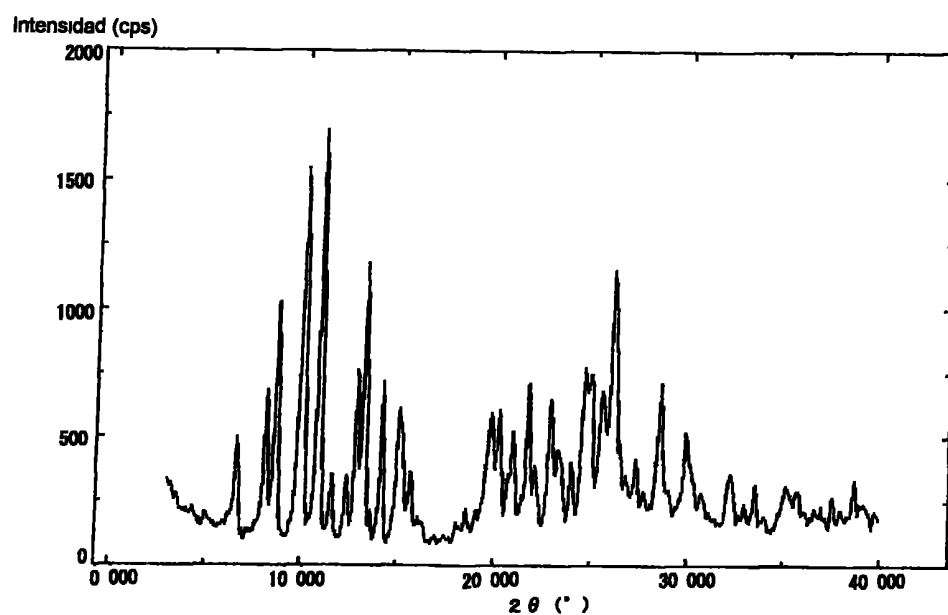


Fig 1

282

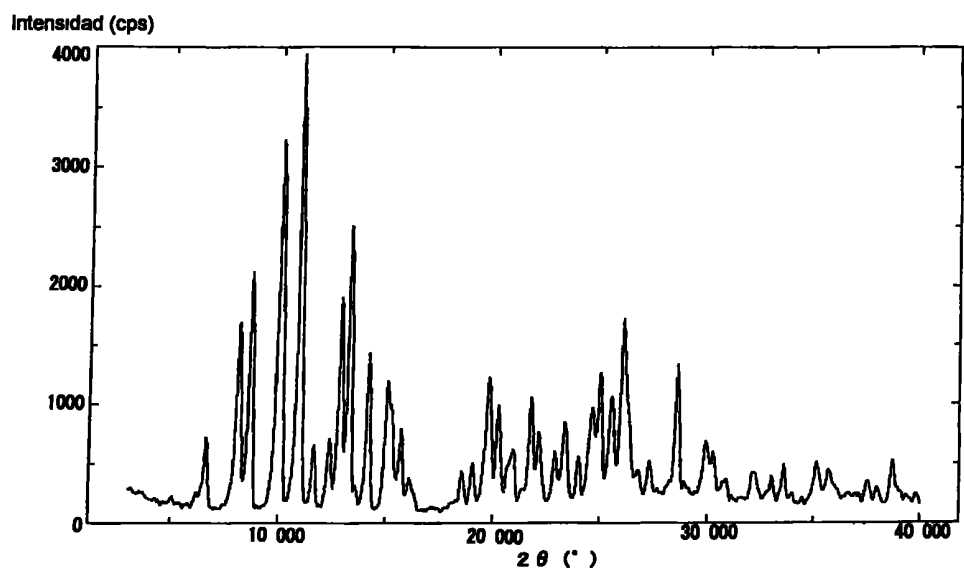


Fig 2

289

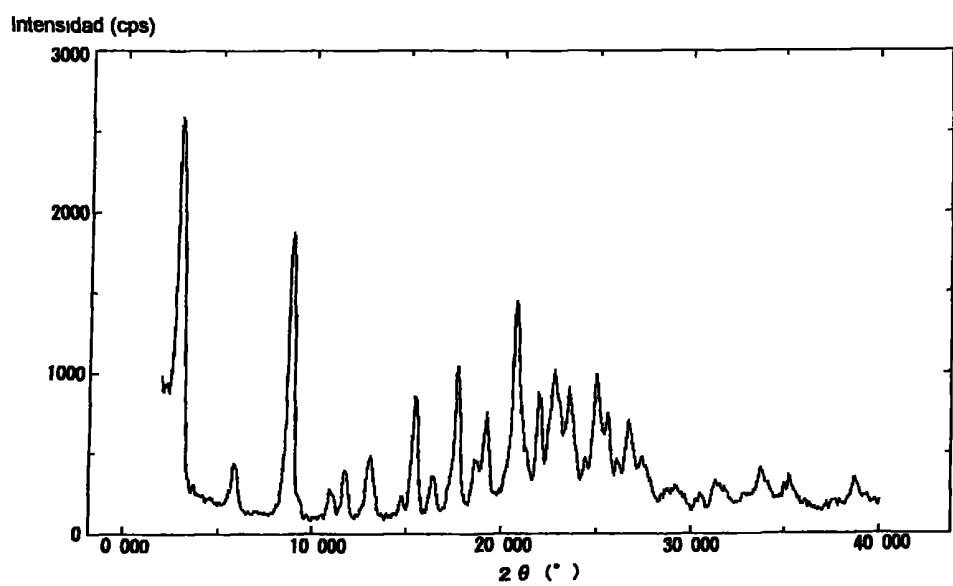


Fig 3

289

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 665064	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/JP2005/003838	International filing date (day/month/year) 01/03/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/03/2004
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 35.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JP2005/003838A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D311/06 A61K31/352 A61P9/10 A61P25/28

291

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/059900 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD 'JP!; TERASHITA ZEN-ICHI 'JP!; NAKAMURA) 24 July 2003 (2003-07-24) cited in the application examples	1-25
Y	EP 1 302 470 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD; TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 16 April 2003 (2003-04-16) cited in the application examples	1-25
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN & JP 2002 255808 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD), 11 September 2002 (2002-09-11) abstract	1-25



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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

16 June 2005

Date of mailing of the international search report

24/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/003838

292

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
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 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

International Application No

PCT/JP2005/003838

293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059900	A	24-07-2003	AU 2003202488 A1	30-07-2003
			CA 2472419 A1	24-07-2003
			EP 1471064 A1	27-10-2004
			WO 03059900 A1	24-07-2003
			JP 2003267965 A	25-09-2003
			US 2005020634 A1	27-01-2005
EP 1302470	A	16-04-2003	AU 6951601 A	30-01-2002
			CA 2429008 A1	09-01-2003
			EP 1302470 A1	16-04-2003
			HU 0302825 A2	29-12-2003
			NO 20030138 A	10-01-2003
			NZ 523550 A	28-05-2004
			PL 360398 A1	06-09-2004
			US 2003232809 A1	18-12-2003
			CN 1441794 A	10-09-2003
			WO 0206264 A1	24-01-2002
			JP 2002255808 A	11-09-2002
JP 2002255808	A	11-09-2002	AU 6951601 A	30-01-2002
			CA 2429008 A1	09-01-2003
			CN 1441794 A	10-09-2003
			EP 1302470 A1	16-04-2003
			HU 0302825 A2	29-12-2003
			WO 0206264 A1	24-01-2002
			NO 20030138 A	10-01-2003
			NZ 523550 A	28-05-2004
			PL 360398 A1	06-09-2004
			US 2003232809 A1	18-12-2003



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

294

Expediente No		06-087518	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA <i>X</i>	<i>1</i>	<i>✓</i>
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene arte final

294.
295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-087518- -00000-0000
Fec: 2006-08-01 17:13:10 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 285

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 65,939
FECHA : AGOSTO 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872306	28/08/2006	28,856,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES 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. _____

Cdo 14656-841-013-9

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la Invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

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 []


Firma Responsable

Fecha **01 SET. 2006**

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 297

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	06 87518
	Solicitud internacional	JP2005/003838
	Fecha inicio fase nacional	02/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	1589
	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,

25 OCT. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

salvado