

PETITORIO

AS: 105.796

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134233- -00000-0000

Fecha: 2007-12-19 16:58:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve. 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 233

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia
Nacionalidad o Domicilio: Suecia
Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: Fax: E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200 Fax: 742-2200
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: Susanne ALENFALK, Mikael DAHLSTRÖM, Fana HUNEGNAW, Staffan KARLSSON, Malin LEMURELL, Ingemar STARKE.

Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000765
Publicación Internacional No. WO 2006/137796 A1

Fecha 21-06-2006
Fecha 28-12-2006

6 Título (54): NUEVOS DERIVADOS DE LA 2-AZETIDINONA COMO INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES HIPERLIPIDÉMICAS

7 Clasificación Internacional (51): G07D 205/08, 405/12; A61K 31/397; A61P 3/06, 9/10, 25/28

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

22-06-2005

(31) Número de Solicitud

0501465-9

9 Comprobante de pago No. 07-87,784

Fecha 17-12-2007

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$482.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Extracto para Publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios
Documentos PCT

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

As. 105796
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 87.784
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134233- -00000-0000

Fecha: 2007-12-19 16:58:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 233

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64224566	25/10/2007	28.776,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
TOTAL :			\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 December 2006 (28.12.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/137796 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 205/08 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

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

(21) International Application Number:

PCT/SE2006/000765

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

(22) International Filing Date: 21 June 2006 (21.06.2006)

(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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0501465-9 22 June 2005 (22.06.2005) SE

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ALENFALK,**
Susanne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431
83 Mölndal (SE). **DAHLSTRÖM, Mikael** [FI/SE];
AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
HUNEGNAW, Fana [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **KARLSSON, Staffan**
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). **LEMURELL, Malin** [SE/SE]; AstraZeneca R &

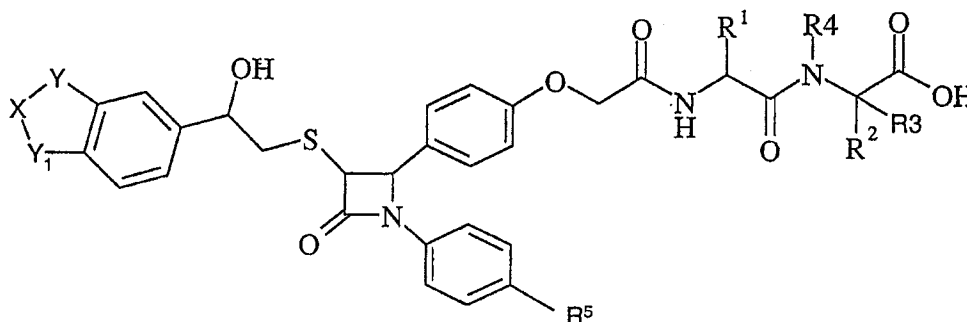
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Published:

— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL 2-AZETIDINONE DERIVATIVES AS CHOLESTEROL ABSORPTION INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF HYPERLIPIDAEMIC CONDITIONS



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula (I): (wherein variable groups are as defined within) pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts and prodrugs thereof and their use as cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hyperlipidaemia are described. Processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are also described.

90 5

WO 2006/137796 A1



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

CHEMICAL COMPOUNDS

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

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

Sitosterolemia is a lipid storage disorder characterised by increased levels of sitosterol and other plant sterols in the plasma and other tissues due to increased non-selective intestinal absorption of sterols and decreased hepatic removal. Sitosterolemia can result in accelerated atherosclerosis and other cardiovascular diseases. See WO 02/058696.

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

The precise mechanism by which cholesterol is absorbed from the intestine is however not clear.

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

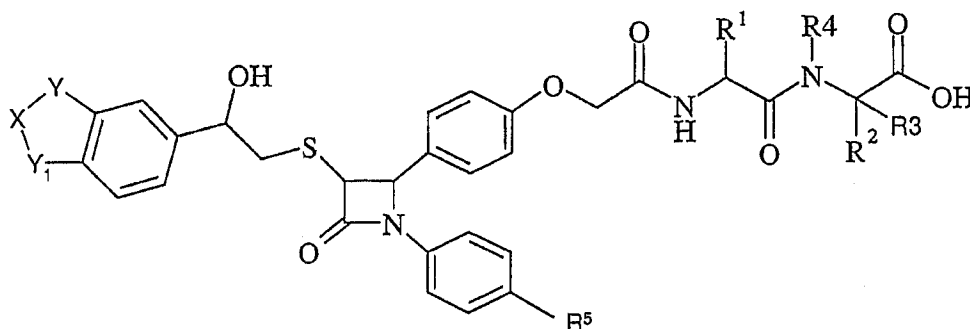
Compounds possessing such cholesterol absorption inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/02048, WO 94/17038, WO 95/08532, WO 95/26334, WO 95/35277, WO 96/16037, WO 96/19450, WO 97/16455, WO 02/50027, WO 02/50060, WO 02/50068, WO 02/50090, WO 02/66464, WO 04/000803, WO 04/000804, WO04/000805, WO04/01993, WO04/010948, WO04/043456 WO 04/043457, WO 04/081002, WO05/000353, WO05/021495, WO05/021497, WO05/033100, US 5756470, US 5767115, US 20040180860, US20040180861 and US RE37721.

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

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

A compound of formula (I):

- 3 -



5

Wherein:

$X = -CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$;

10 $R^1 = H$, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl;

R^2 and R^3 is hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, $(C1-C4 \text{ alkyl})_3Si$, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$,

15 $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, cyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or ;

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

wherein R^3 and R^2 may form a ring with 3-7 carbon atoms and wherein R^4 and R^2 may form a

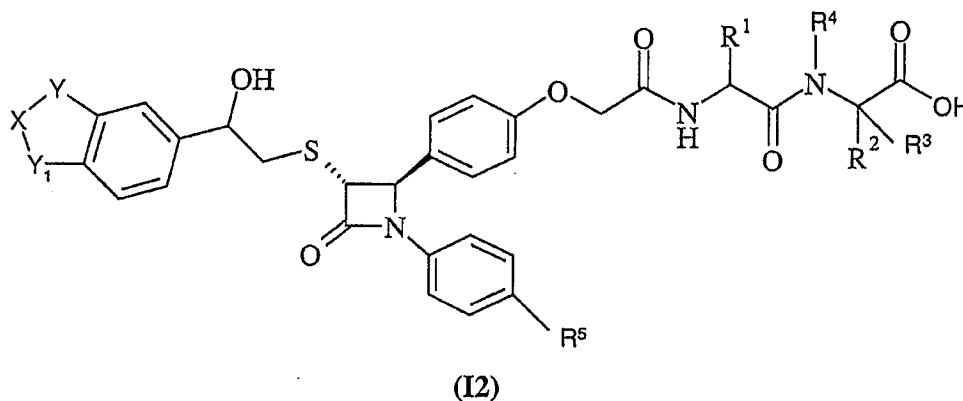
20 ring with 2-6 carbon atoms;

R^5 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, carbamoyl, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $C_{1-6}alkanoyl$, $C_{1-6}alkanoyloxy$, $N-(C_{1-6}alkyl)amino$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2amino$, $C_{1-6}alkanoylamino$, $N-(C_{1-6}alkyl)carbamoyl$, $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2carbamoyl$, $C_{1-6}alkylS(O)_a$ wherein a is 0 to 2, $C_{1-6}alkoxycarbonyl$, $N-(C_{1-6}alkyl)sulphamoyl$ and

25 $N,N-(C_{1-6}alkyl)_2sulphamoyl$; and wherein n is 0, 1, 2 or 3.

According to embodiments of the invention X can be $-CH_2-$, CH_2CH_2- , or $-CH_2CH_2CH_2-$.

Further the invention provides for a compound of formula (I2):



5

The substituents in the compound according to formula (I2) is the same as for the compound according to formula (I) as described above.

According to an embodiment of the invention R^1 is hydrogen;

- 10 R^2 and R^3 are hydrogen or a branched or unbranched C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl is substituted by C_{3-6} cycloalkyl, aryl or amino; and R^4 is hydrogen.

According to an embodiment of the invention R^1 is hydrogen;

- 15 R^2 and R^3 are hydrogen or a branched or unbranched C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl is substituted by C_{3-6} cycloalkyl; R^4 is hydrogen.

According to an embodiment of the invention, R^2 is hydrogen and R^3 is *tert*-butyl.

20

According to an embodiment of the invention, R^2 is hydrogen and R^3 is methyl; wherein said methyl is substituted by cyclohexyl.

According to an embodiment of the invention, R^5 is selected from chlorine or fluorine.

25

The invention further provides for a compound chosen from:

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-D-lysine;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-*b,b*-dimethyl-D-phenylalanine; and

5 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine ammoniate.

In this specification the term "alkyl" includes both straight and branched chain alkyl groups but references to individual alkyl groups such as "propyl" are specific for the straight chain version only. For example, "C₁₋₆alkyl" and "C₁₋₄alkyl" include propyl, isopropyl and *t*-butyl. However, references to individual alkyl groups such as 'propyl' are specific for the straight chained version only and references to individual branched chain alkyl groups such as 'isopropyl' are specific for the branched chain version only. A similar convention applies to other radicals, for example "phenylC₁₋₆alkyl" would include benzyl, 1-phenylethyl and 2-phenylethyl. The term "halo" refers to fluoro, chloro, bromo and iodo.

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

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

30 Examples of "C₁₋₆alkoxy" include methoxy, ethoxy and propoxy. Examples of "C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2" include methylthio, ethylthio, methylsulphinyl, ethylsulphinyl, mesyl and ethylsulphonyl. Examples of "*N*-(C₁₋₆alkyl)amino" include methylamino and ethylamino. Examples of "*N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino" include

carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

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

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

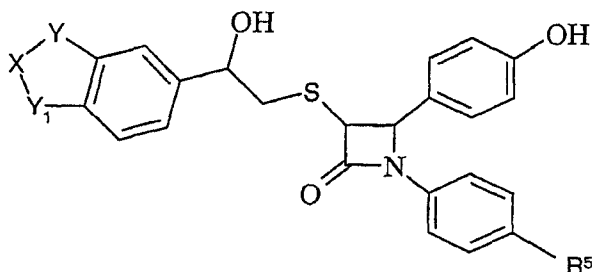
The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess cholesterol absorption inhibitory activity.

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

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

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

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



di-*N*-methylamino, di-(*N*-ethyl)amino and *N*-ethyl-*N*-methylamino. "C₃₋₆cycloalkyl" refers to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

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

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

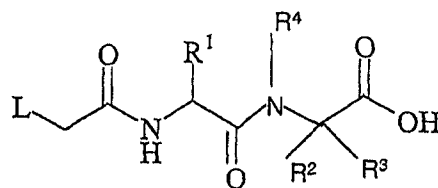
An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I), or other compounds disclosed herein, containing carboxy or hydroxy group is, for example, a pharmaceutically acceptable ester which is hydrolysed in the human or animal body to produce the parent acid or alcohol. Suitable pharmaceutically acceptable esters for carboxy include C₁₋₆alkoxymethyl esters for example methoxymethyl, C₁₋₆alkanoyloxymethyl esters for example pivaloyloxymethyl, phthalidyl esters, C₃₋₈cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

An *in vivo* hydrolysable ester of a compound of the formula (I), or other compounds disclosed herein, containing a hydroxy group includes inorganic esters such as phosphate esters and α -acyloxyalkyl ethers and related compounds which as a result of the *in vivo* hydrolysis of the ester breakdown to give the parent hydroxy group. Examples of α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl

- 8 -

(II)

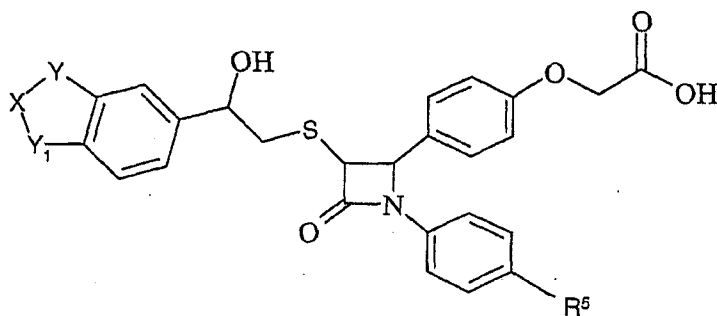
with a compound of formula (III):



(III)

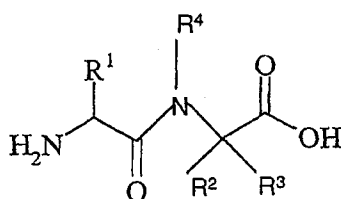
5 wherein L is a displaceable group;

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



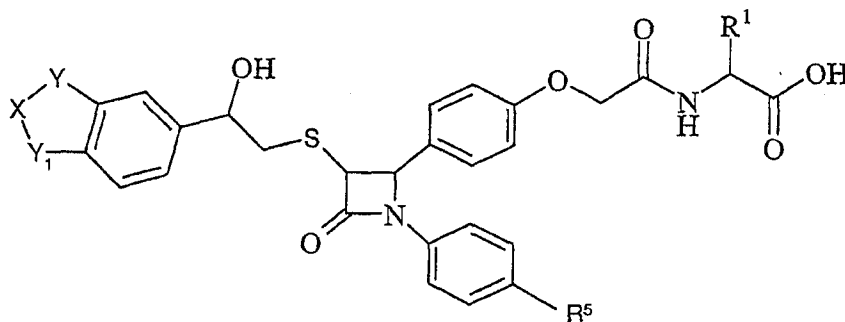
(IV)

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



(V)

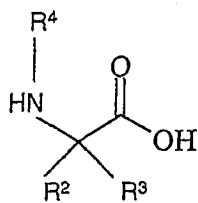
Process 3): reacting an acid of formula (VI):



(VI)

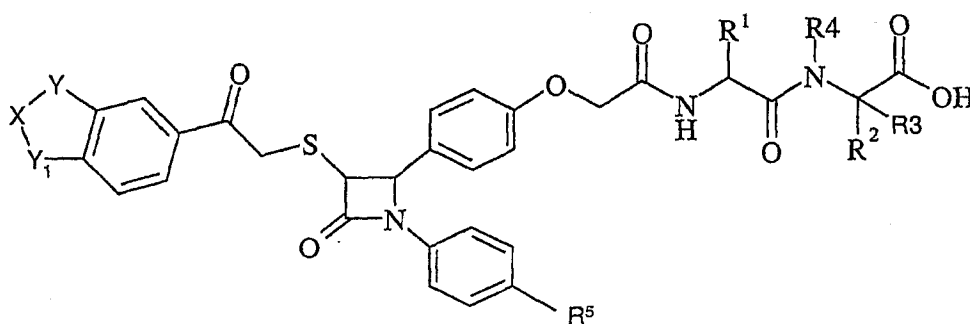
15 or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):

- 9 -



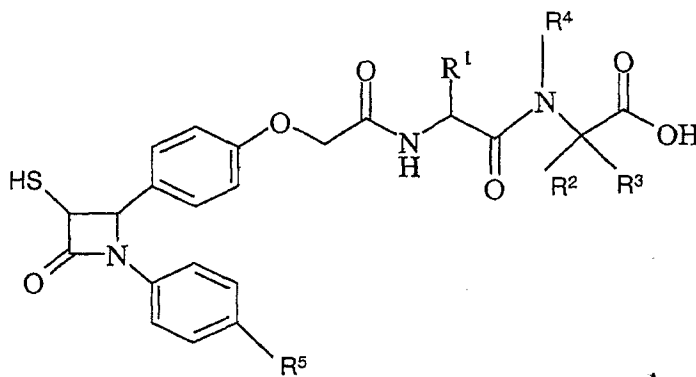
(VII)

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



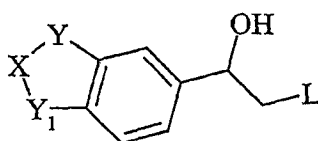
(VIII)

Process 5): reacting a compound of formula (IX):



(IX)

with a compound of formula (X):

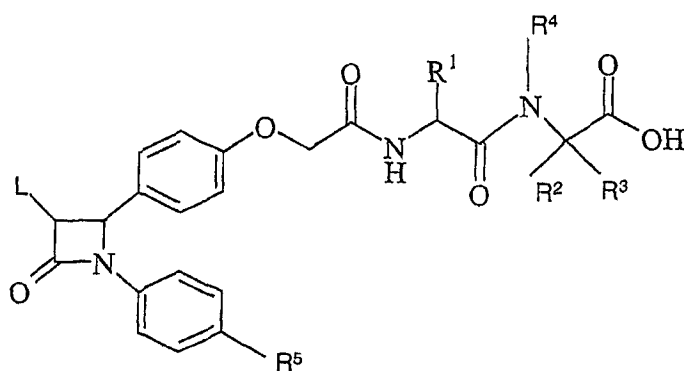


(X)

wherein L is a displaceable group;

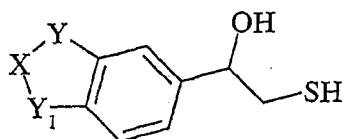
Process 6): reacting a compound of formula (XI):

- 10 -



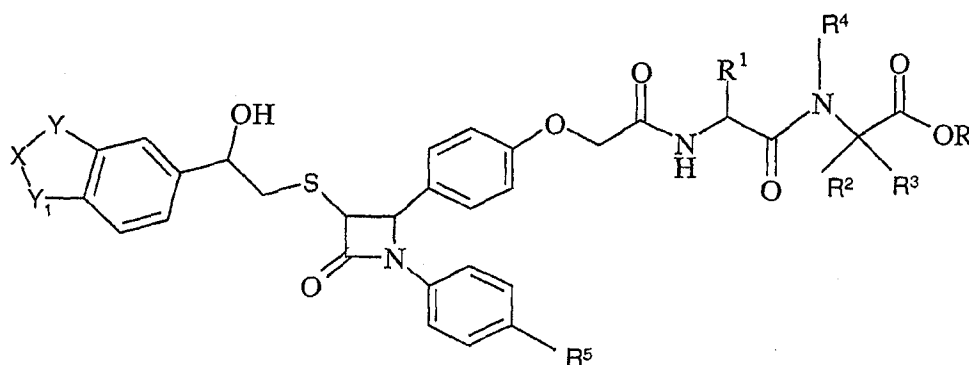
(XI)

5 wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (XII):



(XII)

Process 7): De-esterifying a compound of formula (XIII)



(XIII)

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

and thereafter if necessary or desirable:

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

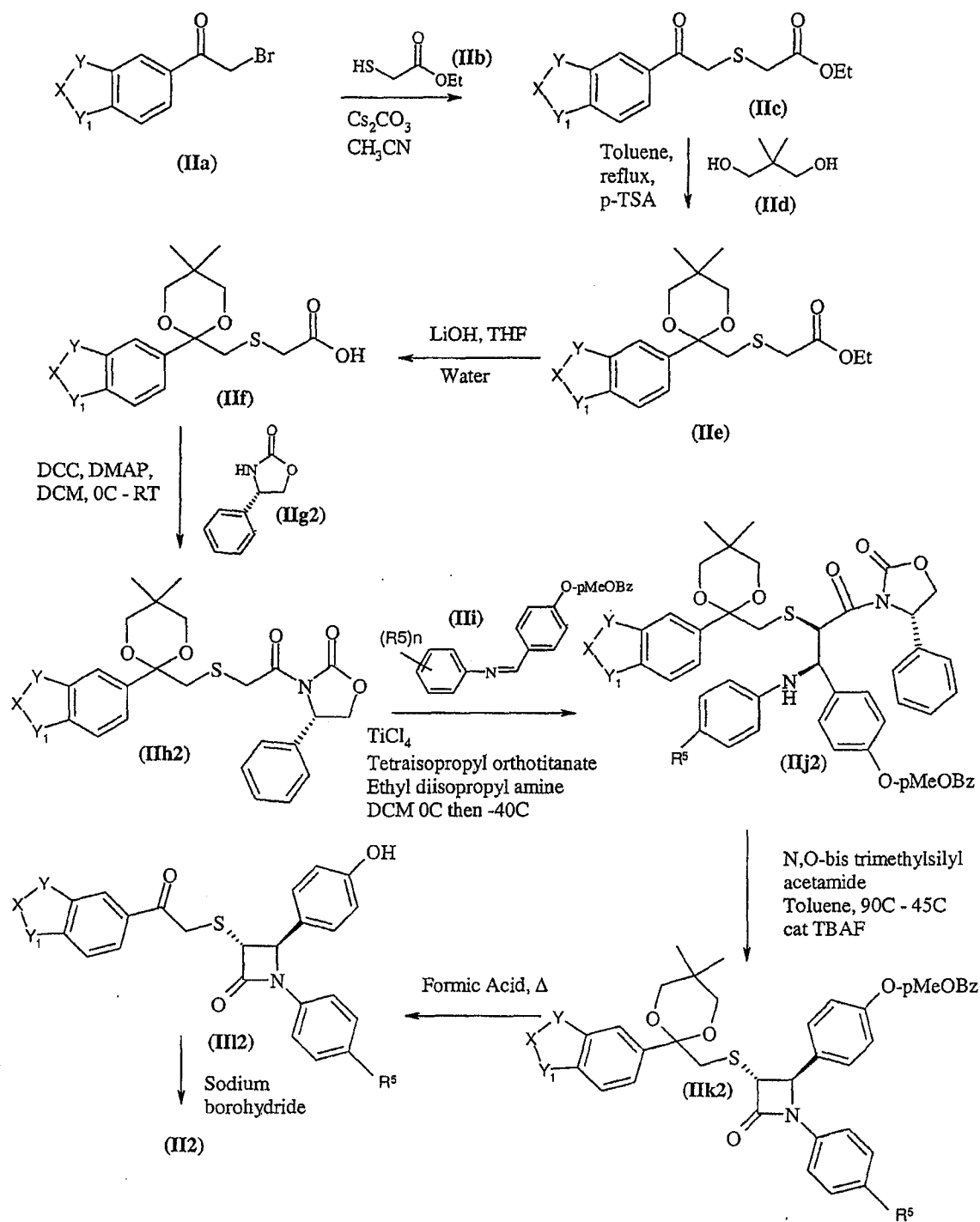
L is a displaceable group, suitable values for L are for example, a halogeno or sulphonyloxy group, for example a chloro, bromo, methanesulphonyloxy or toluene-4-sulphonyloxy group.

C(O)OR is an ester group, suitable values for C(O)OR are methoxycarbonyl, 5 ethoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

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

Process 1): Alcohols of formula (II) may be reacted with compounds of formula (III) in the 10 presence of a base for example an inorganic base such as sodium carbonate, or an organic base such as Hunigs base, in the presence of a suitable solvent such as acetonitrile, dichloromethane or tetrahydrofuran at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably at or near reflux.

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

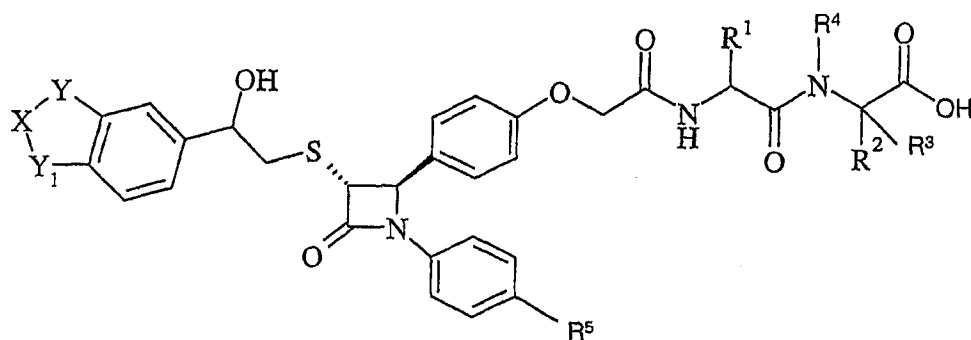


Scheme 1

wherein pMeOBz is para methoxy benzyl.

Compounds of formula (IIb), (IIId), (IIg) and (III) are commercially available
 5 compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (I2)

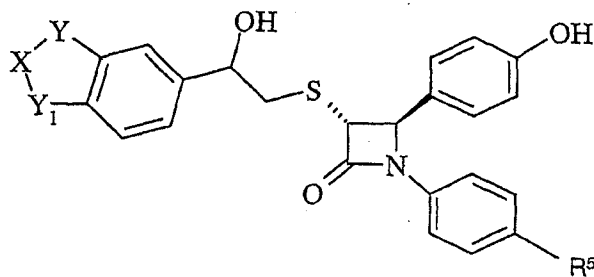


5

(I2)

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises of:

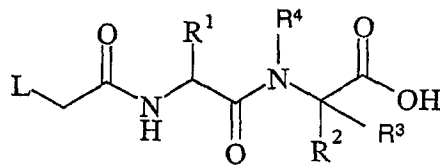
Process 1) reacting a compound of formula (II2):



10

(II2)

with a compound of formula (III):

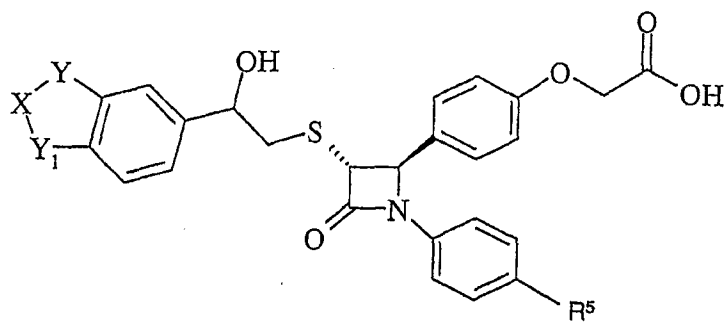


(III)

15 wherein L is a displaceable group;

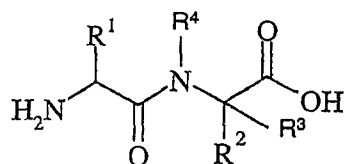
Process 2) reacting an acid of formula (IV2):

- 14 -



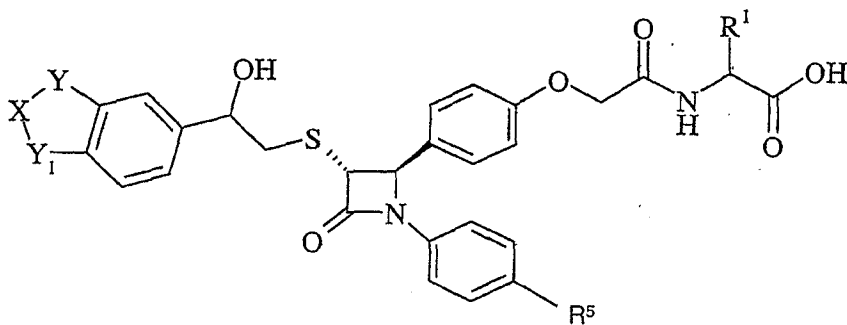
(IV2)

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



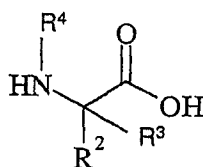
(V)

Process 3): reacting an acid of formula (VI2):



(VI2)

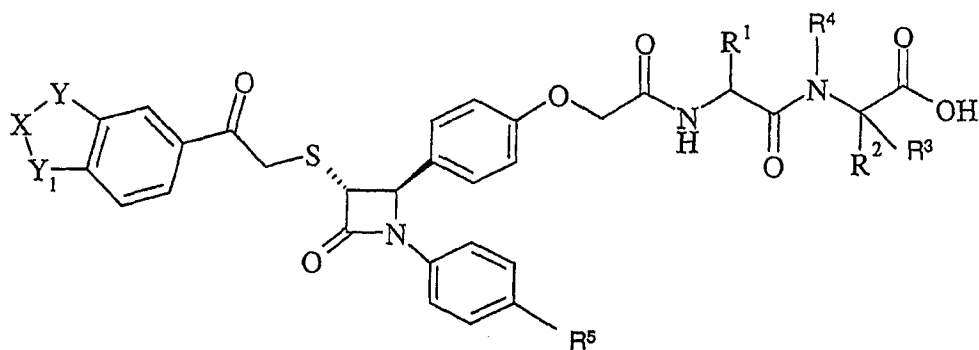
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

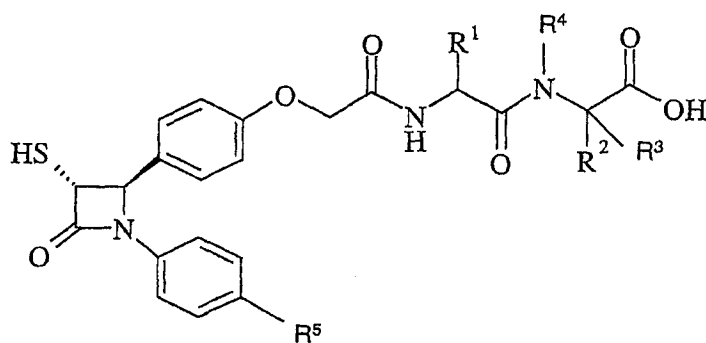
Process 4): reducing a compound of formula (VIII2):

- 15 -



(VIII2)

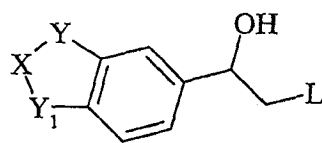
Process 5): reacting a compound of formula (IX2):



(IX2)

5

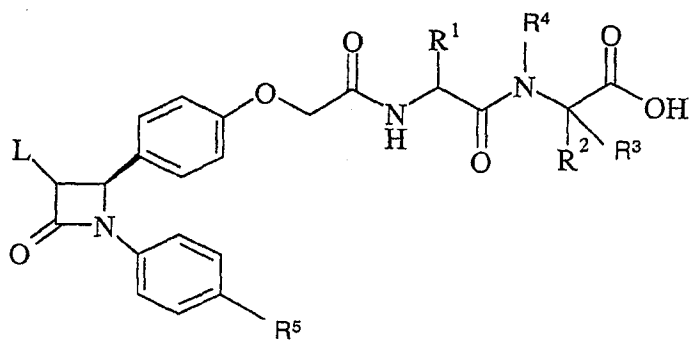
with a compound of formula (X):



(X)

wherein L is a displaceable group;

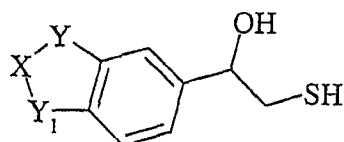
10 Process 6): reacting a compound of formula (XI2):



(XI2)

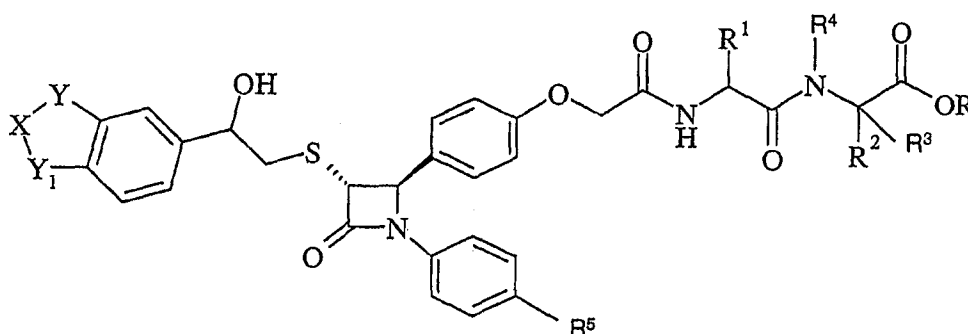
wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (XII):

- 16 -



(XII)

Process 7): De-esterifying a compound of formula (XIII2)



(XIII2)

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

and thereafter if necessary or desirable:

- i) converting a compound of the formula (I2) into another compound of the formula (I2);
- 10 ii) removing any protecting groups;
- iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug; or
- iv) separating two or more enantiomers.

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

- 15 toluene-4-sulphonyloxy group.

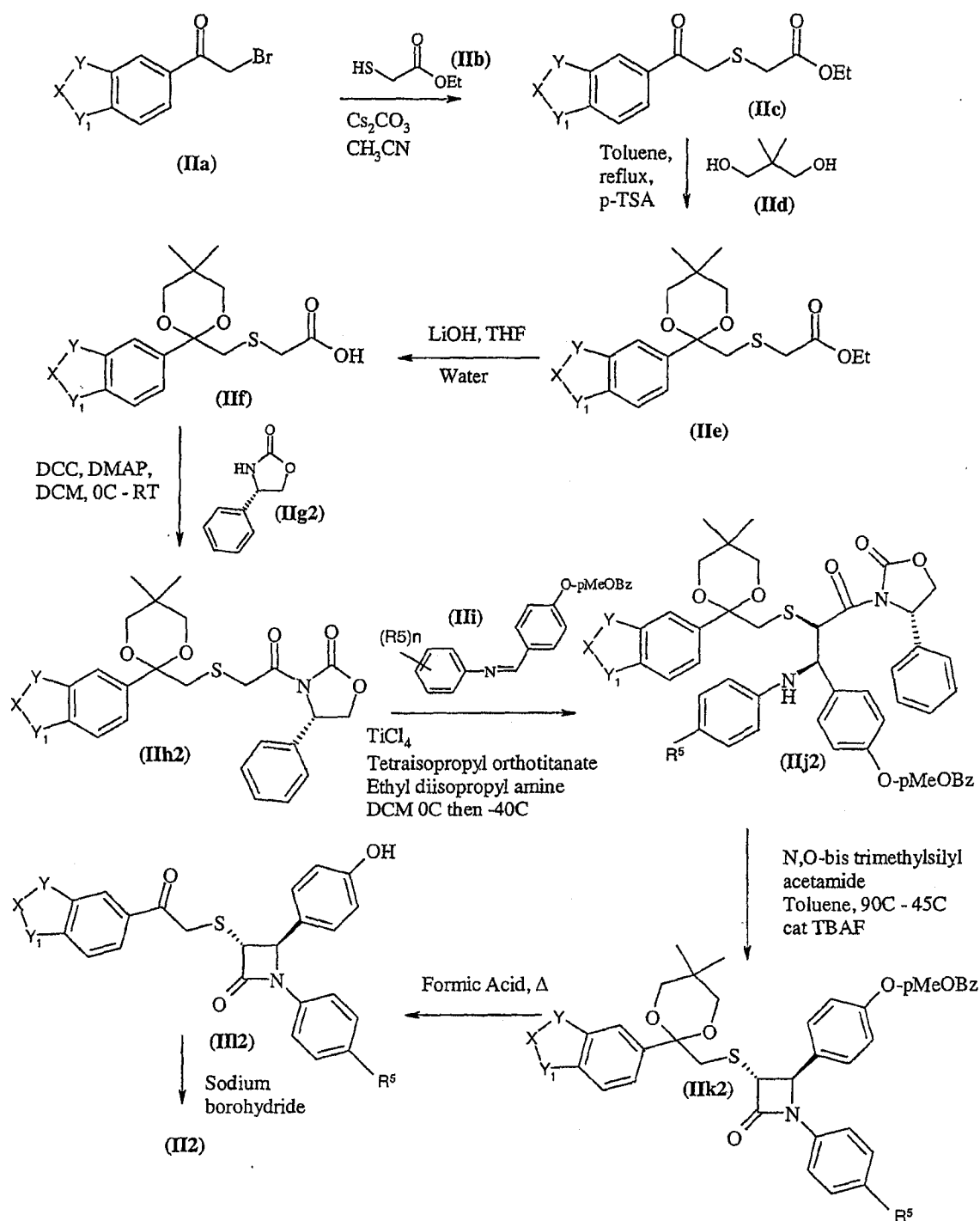
C(O)OR is an ester group, suitable values for C(O)OR are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, *t*-butoxycarbonyl and benzyloxycarbonyl.

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

Process 1): Alcohols of formula (II2) may be reacted with compounds of formula (III) in the presence of a base for example an inorganic base such as sodium carbonate, or an organic base such as Hunigs base, in the presence of a suitable solvent such as acetonitrile, dichloromethane or tetrahydrofuran at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably

- 25 at or near reflux.

Compounds of formula (II2) may be prepared according to the following scheme:



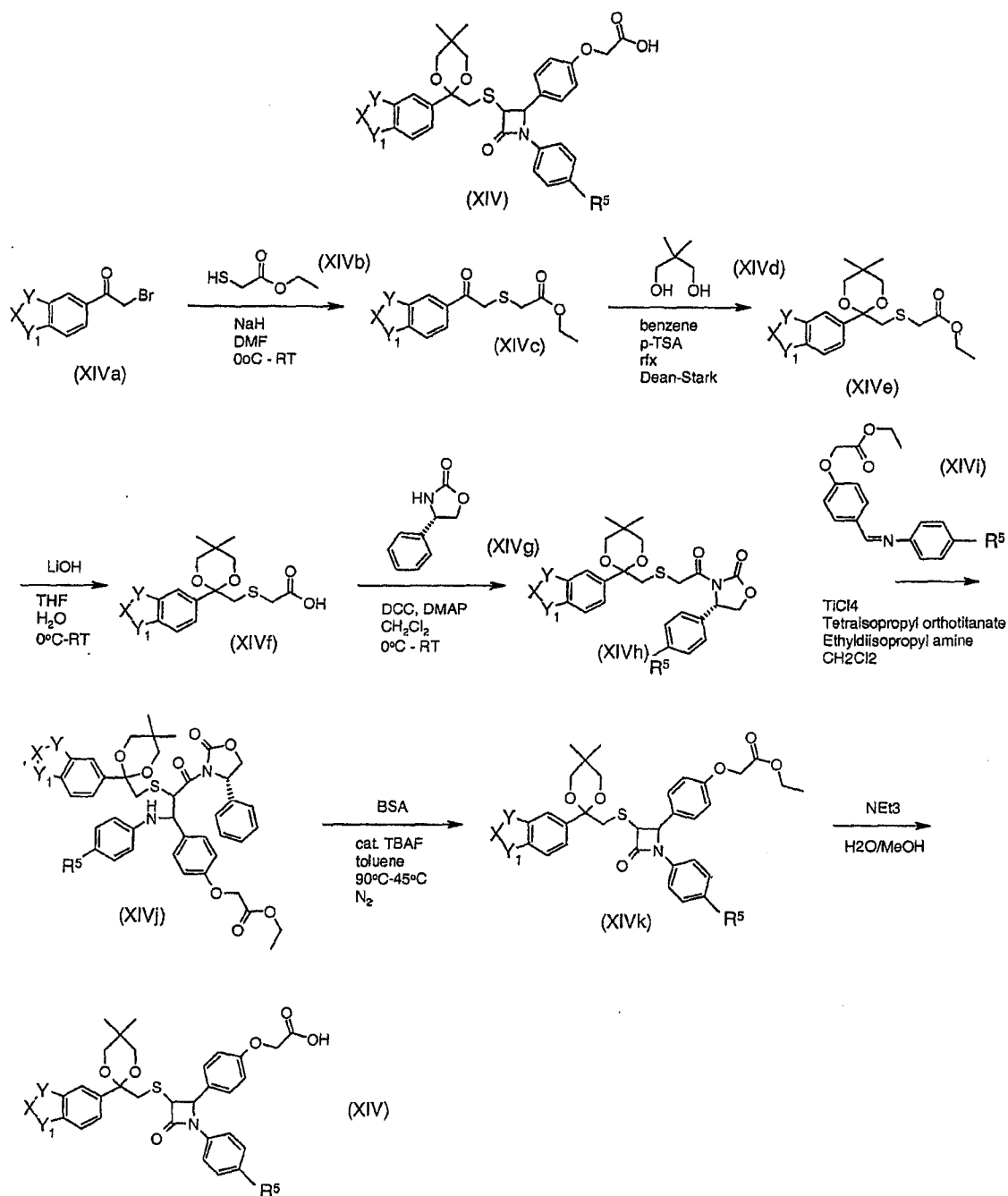
Scheme 1

wherein pMeOBz is para methoxy benzyl.

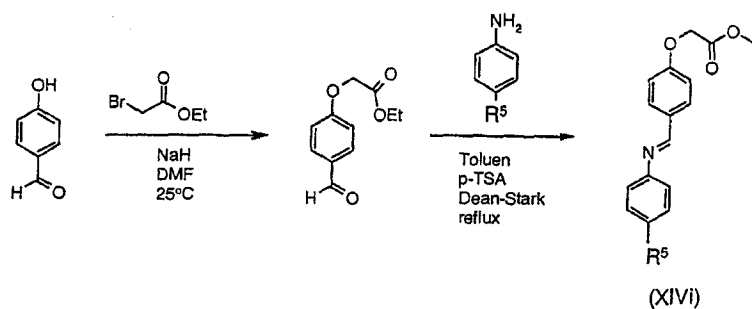
- 5 Compounds of formula (IIb), (IIId), (IIg2) and (III2) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.

A compound of formula (V) may also be reacted with a compound of formula (XIV).

- 19 -



Compounds of formula XIVi may be prepared by the following route:

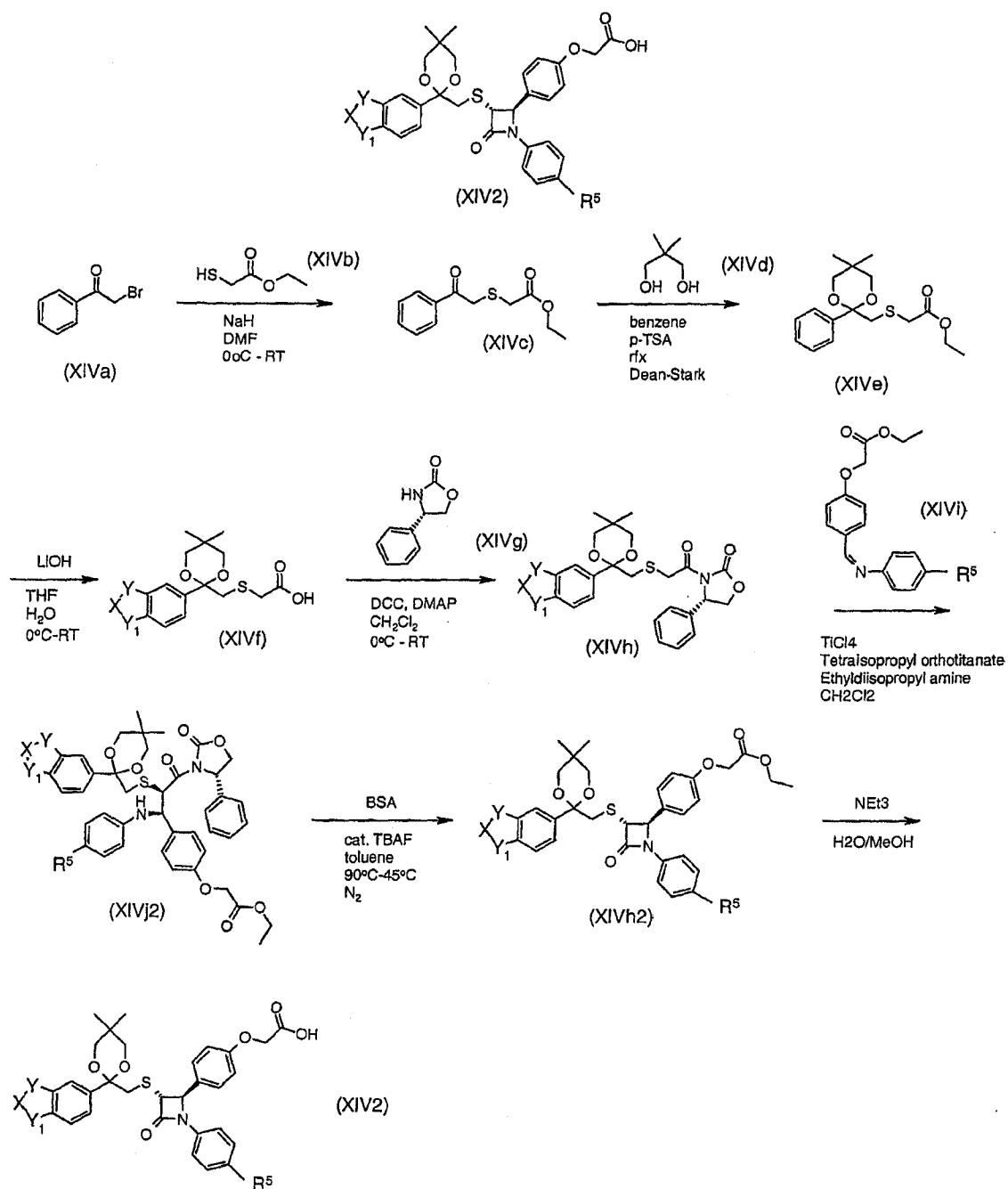


A compound of formula (III2) may also be reacted with a compound of formula (XIV2).

5

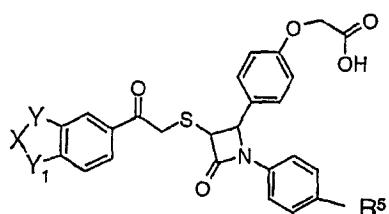
Compounds of formula (XIV2) may be prepared according to the following route:

- 21 -



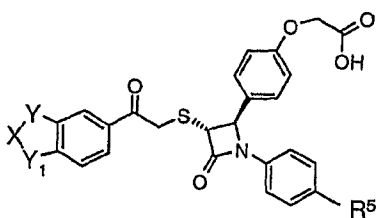
A compound of formula (XV) may be reduced to a compound of formula (IV) or a compound of formula (XV) may be reacted with a compound of formula (V):

20



(XV)

A compound of formula (XV2) may be reduced to a compound of formula (IV2) or a compound of formula (XV2) may be reacted with a compound of formula (V)

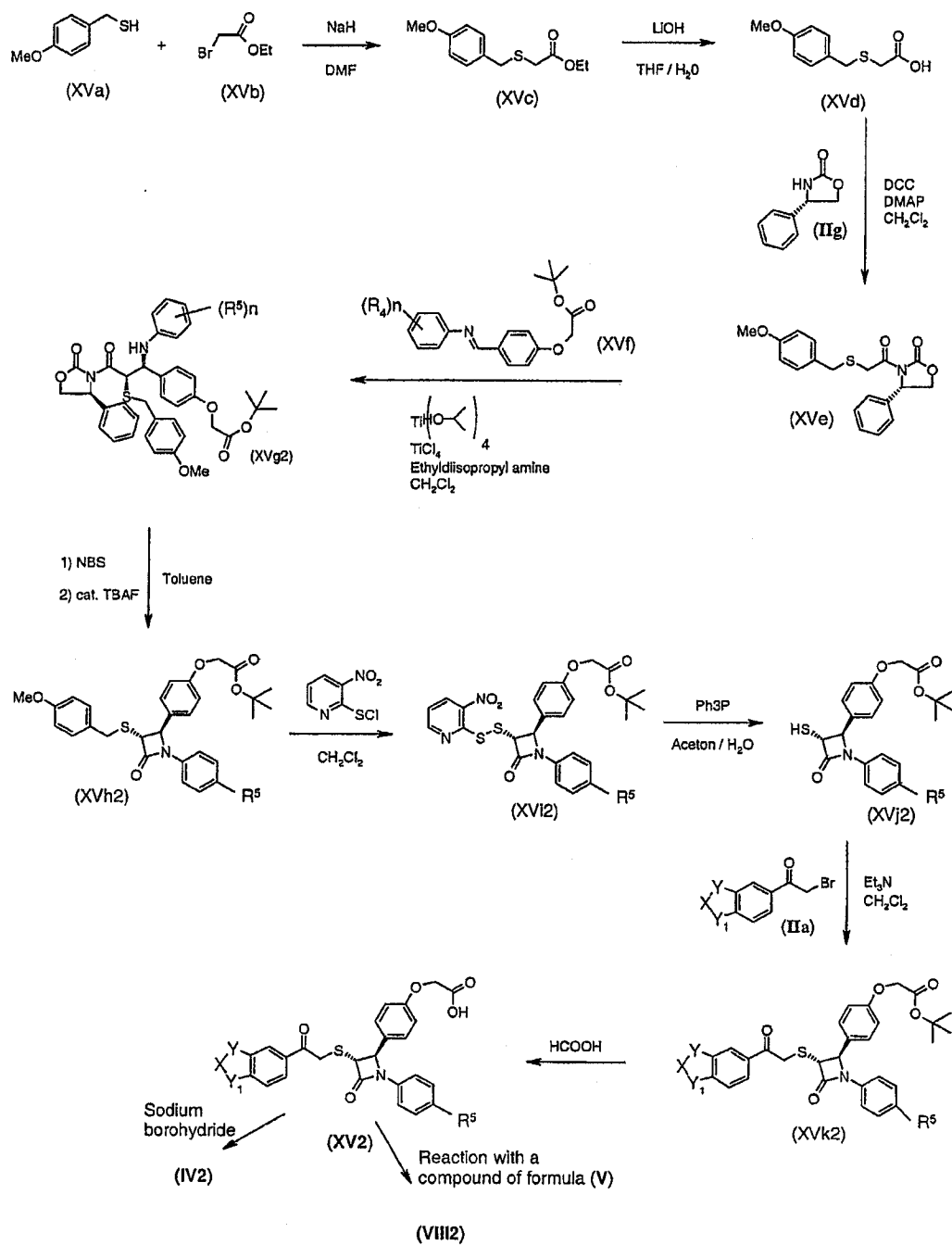


(XV2)

5

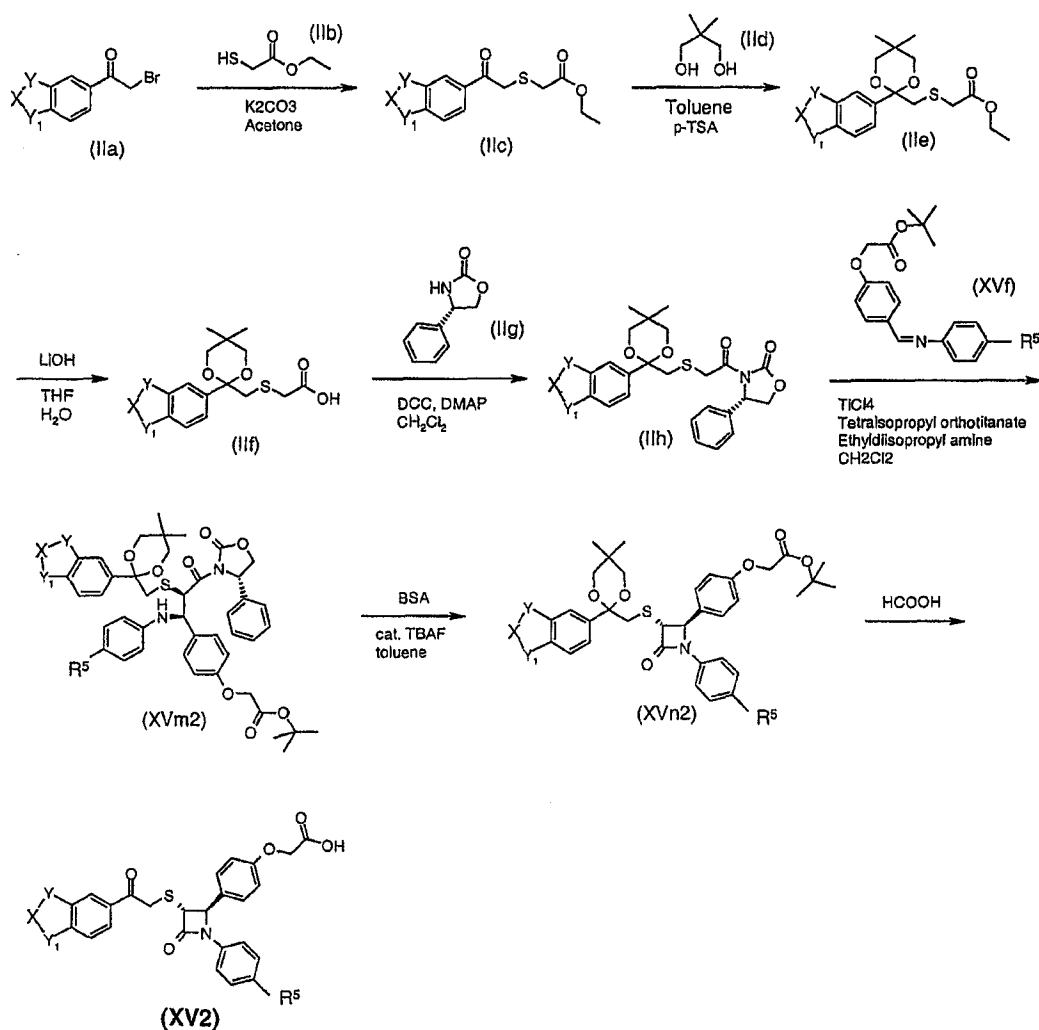
Compounds of formula (XV2) may be prepared according to the following route:

10



The steps in this scheme are not restricted to the reagents, conditions or protecting groups mentioned.

Compounds of formula (XV2) may be prepared according to the following scheme:



The steps in this scheme are not restricted to the reagents, conditions or protecting groups mentioned.

For XIV and (XV), and in an analogous manner for XIV2 and (XV2) both the following applies:

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

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

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

Amines of formula (V) and (VII) are commercially available compounds, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art.
Process 4): Reduction of compounds of formula (VIII) could be performed with a hydride reagent such as sodium borohydride in a solvent such as methanol at temperatures suitable
25 between -20-40°C.

Compounds of formula (VIII) can be prepared from compounds of formula (III), by deprotecting the benzyl group and performing *Process 1*. Alternatively compound (IIIk) could be debenzylated, *Process 1* could be performed and the resulting compound deprotected to reveal the ketone.

30 *Process 5)* and *Process 6)*: these compounds may be reacted together in the presence of a base for example an inorganic base such as sodium carbonate, or an organic base such as Hunigs base, in the presence of a suitable solvent such as acetonitrile, dichloromethane or tetrahydrofuran at a temperature in the range of 0°C to reflux, preferably at or near reflux.

24

Compounds of formula (IX) and (XI) may be prepared by an appropriate modification of *Scheme 1*.

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

5 *Process 7*): Esters of formula (XIII) may be deprotected under standard conditions such as those described below, for example a methyl or ethyl ester may be deprotected with sodium hydroxide in methanol at room temperature.

Compounds of formula (XIII) may be prepared by a modification of any of the processes described herein for the preparation of compounds of formula (I).

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

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

32

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

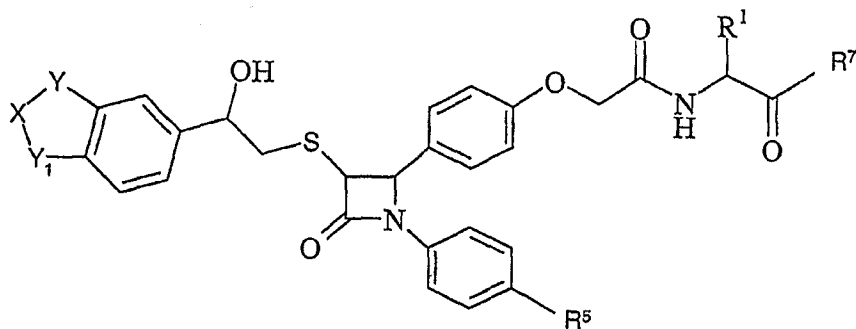
A suitable protecting group for a hydroxy group is, for example, an acyl group, for example an alkanoyl group such as acetyl, an aroyl group, for example benzoyl, or an arylmethyl group, for example benzyl. The deprotection conditions for the above protecting groups will necessarily vary with the choice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

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

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

The invention further provides for a compound of the formula (XVI) or hydrolysable esters or amides thereof:

Handwritten signature

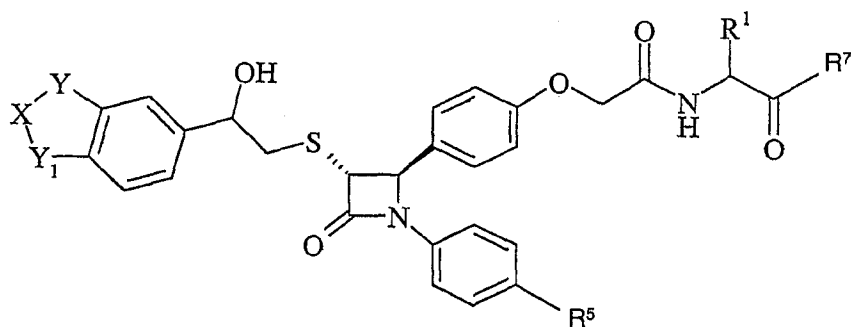


(XVI)

5

wherein R⁷ is an hydroxy group or a C₁₋₄ alkoxy group. R¹, is as defined above regarding formula (I). A compound of formula (XVI) may be an intermediate to formula (I).

The invention further provides for a compound of the formula (XVI2) or hydrolysable esters
10 or amides thereof:



(XVI2)

15 wherein R⁷ is an hydroxy group or a C₁₋₃ alkoxy group. R¹ is as defined above regarding formula (I). A compound of formula (XVI2) may be an intermediate to formula (I2).

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

20

In vivo testing of cholesterol absorption inhibitors (A)

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

In vivo testing of cholesterol absorption inhibitors (B).

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

References

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

Administration of 0.2 µmol/kg of Example 3 gave 59% inhibition of ¹⁴C-cholesterol absorption (procedure A). Administration of 0.2 µmol/kg of Example 4 gave 53 % inhibition of ¹⁴C-cholesterol absorption (procedure A).

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

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

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

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

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

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

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

30 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, as defined hereinbefore in the manufacture of a medicament for use in the

Handwritten signature

production of a cholesterol absorption inhibitory effect in a warm-blooded animal, such as man.

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

Herein, where the production of a cholesterol absorption inhibitory effect or a cholesterol lowering effect is stated, suitably this relates to the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man. Additionally it relates to the treatment of
10 dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia and hypoalphalipoproteinemia (low HDL) in a warm-blooded animal, such as man. Furthermore it relates to the treatment of different clinical conditions such as atherosclerosis,
15 arteriosclerosis, arrhythmia, hyper-thrombotic conditions, vascular dysfunction, endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart diseases, cardiovascular diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, inflammation of cardiovascular tissues such as heart, valves, vasculature, arteries and veins, aneurisms, stenosis, restenosis, vascular plaques, vascular fatty streaks, leukocytes, monocytes and/or macrophage
20 infiltration, intimal thickening, medial thinning, infectious and surgical trauma and vascular thrombosis, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man. It also relates to the treatment of atherosclerosis, coronary heart diseases, myocardial infarction, angina pectoris, peripheral vascular diseases, stroke and transient ischaemic attacks in a warm-blooded animal, such as man.

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

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

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

Compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof may also have value in the treatment or prevention cholesterol associated tumors. Therefore in a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, for use in the treatment or prevention of cholesterol associated tumors.

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

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

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

SH

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with cholesterol biosynthesis inhibitors, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable cholesterol biosynthesis inhibitors include HMG Co-A reductase inhibitors, squalene synthesis inhibitors and squalene epoxidase inhibitors. Suitable squalene synthesis inhibitors are e.g. squalastatin 1, TAK 475 and compounds described in WO2005012284. A suitable squalene epoxidase inhibitor is NB-598.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with an ileal bile acid (IBAT) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt,
15 solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO
20 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 02/50051, WO 03/018024, WO 03/040127, WO 03/043992, WO 03/061604, WO 04/020421, WO 04/076430, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103,
25 EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 and EP 1 070 703, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/02286, WO 03/091232, WO 03/106482, and EP 597 107
and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference. Particularly the named examples of these patent applications are incorporated herein by reference. More
30 particularly claim 1 of these patent application are incorporated herein by reference.

Other suitable classes of IBAT inhibitors for use in combination with compounds of the present invention are the benzothiepinines, 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and

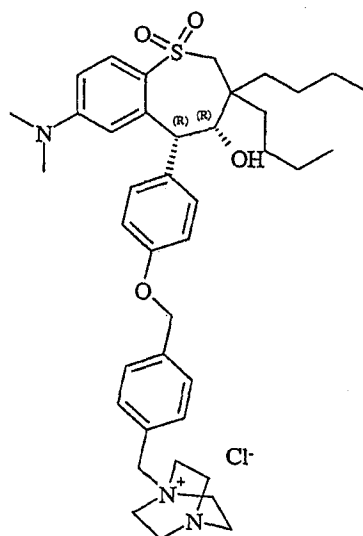
[Handwritten signature]

1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention is (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl beta-D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582).

A further suitable compound possessing IBAT inhibitory activity for use in combination with compounds of the present invention is S-8921 (EP 597 107) and BARI-1741.

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



WO 99/32478

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

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

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

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxypentyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-
- 25 tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-((ethoxy)(methyl)phosphorylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-[(R)- α -(N'-(2-[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl)benzyl}carbamoylmethoxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

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

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

5 benzothiazepine;

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

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

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

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

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

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

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
25

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

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(hydroxycarbamoyl-methyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
30

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

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

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

- 1,1-dioxo-3(S)-3-butyl-3-ethyl-5-(S)-5-phenyl-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- 5 benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(S)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(S)-5-phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- benzothiazepine
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(R)-5-phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- α -
- 10 [N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- benzothiazepine;
- 15 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- benzothiazepine ammonia salt;
- 1,1-dioxo-3-(S)-3-ethyl-3-butyl-5-(S)-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- 20 benzothiazepine diethylamine salt; and
- 1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-5-(R)-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-
- benzothiazepine diethylamine salt;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
- 25 A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-4 of WO 03/022830, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-4 are incorporated herein by reference. Claims 1-8 of WO 03/022830 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/022830
- 30 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:
- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethylthio)-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine

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

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-{*N*-[α -(carboxy)-2-fluorobenzyl]carbamoylmethylthio}-2,3,4,5-tetrahydrobenzothiepine; and

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

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

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

10 acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of Examples 1-39 are incorporated herein by reference. Claims 1-10 of WO 03/022286 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/022286 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

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

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

20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

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

25 benzothiadiazepine;

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

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

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

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-{(S)-1-[*N*-((S)-2-hydroxy-1-carboxyethyl)carbamoyl]propyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; and
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-((R)- α -carboxy-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

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

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

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

10 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-tetrahydroxytetrahydropyran-2-ylmethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.
Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory for use in combination with

15 compounds of the present invention are disclosed in WO 03/106482

Suitable IBAT inhibitors having the above structure for use in combination with compounds of the present invention are selected from any one of:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 benzothiazepine;

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

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

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

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

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

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

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a

compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

15 comprising:

- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- b) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof; in a second unit dosage form; and

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

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

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

25 first unit dosage form;

- b) an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and

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

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

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

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

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

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in
20 association with a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO
25 98/57941, WO 01/40170, WO 01/40172, WO 02/085844, WO 02/096863, WO03/051821, WO03/051822, WO03/051826, WO 04/000790, WO04/000295, WO04/000294, PCT/GB03/02584, PCT/GB03/02591, PCT/GB03/02598, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular the compounds described in the patent applications listed on page 634) and J Med Chem, 2000, 43, 527 which are all
30 incorporated herein by reference. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazone (CS-011), netoglitazone (MCC-555), balaglitazone (DRF-2593, NN-2344), clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, beclofibrate, etofibrate, gemcabene, pioglitazone, rosiglitazone, edaglitazone,

LY-293111, MBX-2044, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, naveglitazar (LY-818), LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, metaglidazen (MBX-102), T-131, SDX-101 E-3030, PLX-204, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559, K-111 (BM170744), netoglitazone (MCC-555; RWJ-241947; isaglitazone), FK-614 or TAK-654

Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulphonyloxyphenyl}ethoxy) phenyl]propanoic acid (tesaglitazar) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof and a PPAR alpha and/or gamma agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

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

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

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

~~54~~

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

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

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

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound

15 of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in producing a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man.

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

25 and/or gamma and/or delta agonist, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

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

simultaneous, sequential or separate administration of an -agonists to the receptor HM74A (nicotinic acid receptor). HM74A receptor agonists may be nicotine acid derivatives. As used herein "nicotinic acid derivative" means a compounds comprising a pyridine-3-carboxylate structure or a pyrazine-2-carboxylate structure. Examples of nicotinic acid derivatives include
5 nicotinic acid, niceritrol, nicofuranose, NIASPAN® and acipimox.

HM74A receptor agonists may be anthranilic acid derivatives described in WO-2005016867 and WO-2005016870.

10 Other nicotinic receptor agonists are for example compounds described in WO2005011677, WO2004032928 and WO2004033431.

Therefore, in an additional feature of the invention, there is provided a combination of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a
15 salt or a prodrug thereof and a HM74A receptor agonists or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for producing a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a
20 compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of a HM74A receptor agonists, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
25 composition which comprises a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a HM74A receptor agonists, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

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

simultaneous, sequential or separate administration of a mediator of reverse cholesterol transport i.e. a peptide (Apo A-1 mimetic peptides) or small molecule mediator of reverse cholesterol transport e.g. those described in Circ. 2002;105:290, Circ. 2004.109:3215, Curr.Opinion in Lipidology 2004,15:645 or in WO2004094471.

5

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with an anti-obesity compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example a pancreatic lipase inhibitor e.g. orlistat 10 (EP 129,748) or an appetite (satiety) controlling substance for example sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629), a cannabinoid 1 (CB1) antagonist or inverse agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example rimonabant (EP 656354) and as described in WO01/70700 or a melanin concentrating hormone (MCH) antagonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, 15 solvates of such salts or prodrugs thereof, for example as described in WO 04/004726.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a 20 prodrug thereof, and a nicotinic acid derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the production of a cholesterol lowering effect in a warm-blooded animal, such as man.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in 25 association with a bile acid sequestrant or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. Suitable bile acid sequestrants include cholestyramine, cholestipol and cosevelam hydrochloride.

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

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

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

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

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

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example JTT-705, torcetrapib (CP-529414), Bay 194789 and those referenced and described in WO05033082 or WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference.

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a acyl coenzymeA: cholesterol O-acyltransferase (ACAT) inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example pactimibe (CS-505), eflucimibe (F-12511) and SMP-797, avasimibe or K604.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula I, association with modulators for example GW-4064 and INT-747 of nuclear receptors such as farnesoid or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be

administered in X receptor (FXR), or pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof

In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a phytosterol compound, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof, for example stanols. An example of phytosterol analogs is FM-VP4.

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

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

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

- an antihypertensive compound (for example althiazide, benzthiazide, captopril, carvedilol, chlorothiazide sodium, clonidine hydrochloride, cyclothiazide, delapril hydrochloride, dilevalol hydrochloride, doxazosin mesylate, fosinopril sodium, 10 guanfacine hydrochloride, methyldopa, metoprolol succinate, moexipril hydrochloride, monatepil maleate, pelanserine hydrochloride, phenoxybenzamine hydrochloride, prazosin hydrochloride, primidolol, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, terazosin hydrochloride, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, amlodipine besylate, amlodipine maleate and bevantolol hydrochloride);
- 15 ➤ an angiotensin converting enzyme inhibitor (for example alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, glycopril, 20 hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril 25 hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat);
- an angiotensin II receptor antagonist (for example candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan);
- 30 ➤ an adrenergic blocker (for example bretylium tosylate, dihydroergotamine so mesylate, phentolamine mesylate, solypertine tartrate, zolertine hydrochloride, carvedilol or labetalol hydrochloride); an alpha adrenergic blocker (for example fenspiride hydrochloride, labetalol hydrochloride, proroxan and alfuzosin

- hydrochloride); a beta andrenergic blocker (for example acebutolol, acebutolol hydrochloride, alprenolol hydrochloride, atenolol, bunolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, celiprolol hydrochloride, cetamolol hydrochloride, cicloprolol hydrochloride, dexpropranolol hydrochloride, diacetolol hydrochloride, dilevalol hydrochloride, esmolol hydrochloride, exaprolol hydrochloride, fleistolol sulfate, labetalol hydrochloride, levobetaxolol hydrochloride, levobunolol hydrochloride, metalol hydrochloride, metoprolol, metoprolol tartrate, nadolol, pamatolol sulfate, penbutolol sulfate, practolol, propranolol hydrochloride, sotalol hydrochloride, timolol, timolol maleate, tiprenolol hydrochloride, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarate and nebivolol); or a mixed alpha/beta andrenergic blocker;
- 10 ➤ an andrenergic stimulant (for example combination product of chlorothiazide and methyldopa, the combination product of methyidopa hydrochlorothiazide and methyldopa, clonidine hydrochloride, clonidine, the combination product of chlorthalidone and clonidine hydrochloride and guanfacine hydrochloride);
- 15 ➤ channel blocker, for example a calcium channel blocker (for example clentiazem maleate, amlodipine besylate, isradipine, nimodipine, felodipine, nilvadipine, nifedipine, teludipine hydrochloride, diltiazem hydrochloride, belfosdil, verapamil hydrochloride or fostedil);
- a diuretic (for example the combination product of hydrochlorothiazide and spironolactone and the combination product of hydrochlorothiazide and triamterene);
- 20 ➤ anti-anginal agents (for example amlodipine besylate, amlodipine maleate, betaxolol hydrochloride, bevantolol hydrochloride, butoprozine hydrochloride, carvedilol, cinepazet maleate, metoprolol succinate, molsidomine, monatepil maleate, primidolol, ranolazine hydrochoride, tosifen or verapamil hydrochloride);
- 25 ➤ vasodilators for example coronary vasodilators (for example fostedil, azaclozine hydrochloride, chromonar hydrochloride, clonitrate, diltiazem hydrochloride, dipyrindamole, droprenilamine, erythrityl tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, lidoflazine, mioflazine hydrochloride, mixidine, molsidomine, nicorandil, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerine, oxprenolol hydrochloride,
- 30 pentrinitrol, perhexiline maleate, prenylamine, propatyl nitrate, terodiline hydrochloride, tolamolol and verapamil);



- anti-coagulants (selected from argatroban, bivalirudin, dalteparin sodium, desirudin, dicumarol, Iyapolate sodium, nafamostat mesylate, phenprocoumon, tinzaparin sodium and warfarin sodium);
- antithrombotic agents (for example anagrelide hydrochloride, bivalirudin, cilostazol, dalteparin sodium, danaparoid sodium, dazoxiben hydrochloride, efegatran sulfate, enoxaparin sodium, fluretofen, ifetroban, ifetroban sodium, lamifiban, lotrafiban hydrochloride, napsagatran, orbofiban acetate, roxifiban acetate, sibrafiban, tinzaparin sodium, trifenagrel, abciximab and zolimomab aritox);
- fibrinogen receptor antagonists (for example roxifiban acetate, fradafiban, orbofiban, lotrafiban hydrochloride, tirofiban, xemilofiban, monoclonal antibody 7E3 and sibrafiban)
- platelet inhibitors (for example cilostezol, clopidogrel bisulfate, epoprostenol, epoprostenol sodium, ticlopidine hydrochloride, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindae, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone and piroxicam, dipyridamole);
- platelet aggregation inhibitors (for example acadesine, beraprost, beraprost sodium, ciprostone calcium, itezigrel, lifarizine, lotrafiban hydrochloride, orbofiban acetate, oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban and xemilofiban)
- hemorrhheologic agents (for example pentoxifylline);
- lipoprotein associated coagulation inhibitors;
- Factor VIIa inhibitors;
- Factor Xa inhibitors;
- low molecular weight heparins (for example enoxaparin, nardroparin, dalteparin, certroparin, parnaparin, reviparin and tinzaparin);
- squalene synthase inhibitors;
- liver X receptor (LXR) agonists for example GW-3965 and those described in WO00224632, WO00103705, WO02090375 and WO00054759 (claim 1 and the named examples of these four application are incorporated herein by reference);
- microsomal triglyceride transfer protein inhibitors for example implitapide, CP-346086, JTT-130, BMS-201038, R-103757 and those described in WO05/021486, WO03004020, WO03002533, WO02083658 and WO 00242291

(claim 1 and the named examples of these four application are incorporated herein by reference);

➤ ApoA1 expression inducer for example those described in WO2005032559 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

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

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

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

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

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

WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 58 -

What has been described above regarding the combination therapy with a compound of formula (I), and the use of a compound of formula (I) for the treatment or prophylaxis of various diseases and conditions also apply for compound (I2).

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

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

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

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

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

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

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

WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 59 -

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

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

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

15 Examples

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

- (i) evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo* and work up procedures were carried out after removal of residual solids such as drying agents by filtration;
- (ii) all reactions were carried out under an inert atmosphere at ambient temperature, typically in the range 18-25°C, with solvents of HPLC grade under anhydrous conditions, unless otherwise stated;
- (iii) column chromatography (by the flash procedure) was performed on Silica gel 40-63 µm (Merck);
- (iv) yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- (v) the structures of the end products of the formula (I) were generally confirmed by nuclear (generally proton) magnetic resonance (NMR) and mass spectral techniques; magnetic resonance chemical shift values were measured in deuterated CDCl₃ (unless otherwise stated) on the delta scale (ppm downfield from tetramethylsilane); proton data is quoted unless otherwise stated; spectra were recorded on a Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz or on Varian Inova-500 MHz spectrometer unless otherwise stated data was recorded at 400MHz; and peak multiplicities are shown as follows:

s, singlet; d, doublet; dd, double doublet; t, triplet; tt, triple triplet; q, quartet; tq, triple quartet; m, multiplet; br, broad; ABq, AB quartet; ABd, AB doublet, ABdd, AB doublet of doublets; dABq, doublet of AB quartets;

5

Mass spectra were recorded on one of the following instruments: LCT, QTOF, ZQ Mass spectrometer, all from Waters.

LC-MS:

- 10 Separation was performed using Agilent 1100 Series Modules or Waters 1525 pump on a Synergi MAX-RP (Phenomenex) C12 3x50 mm 4 μ m with gradient elution.

Samples were injected using Waters 2700 Sample Manager.

Mobile phases:

Generic gradients were applied from 5% to 95% acetonitrile.

- 15 Buffers containing 10 mM ammonium acetate or 5 mM ammonium formate/5mM formic acid were used.

The mass spectra were recorded with a Waters ZQ2000 or Waters ZMD equipped with an electrospray interface, swithing positive and negative ionization mode. UV spectra were collected by a Aglent 1100 PDA or Waters 2996 DAD and the evaporative light scattering

- 20 (ELS) signal by a Sedere Sedex 55 or 75.

Data collection and evaluation were performed using the MassLynx software.

Accurate mass data were determined using either a LCT or QTOF MS (Waters) with leucine enkephaline (m/z 556.2771) as lockmass. Unless otherwise stated the mass ion quoted is (MH⁺).

25

Unless further details are specified in the text, analytical high performance liquid chromatography (HPLC) was performed on Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C₈, 7 μ m, (Akzo Nobel); MeCN and de-ionised water 10 mM ammonium acetate as mobile phases, with suitable composition;

- 30 (vii) intermediates were not generally fully characterised and purity was assessed by thin layer chromatography (TLC), HPLC, infra-red (IR), MS or NMR analysis;
(viii) where solutions were dried sodium sulphate was the drying agent; and
(ix) the following abbreviations may be used hereinbefore or hereinafter:-

WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 61 -

DCM	dichloromethane;
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide;
TBTU	<i>o</i> -Benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium tetrafluoroborate;
EtOAc	ethyl acetate;
5 MeCN	acetonitrile;
TFA	trifluoroacetic acid;
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine;
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamide; and
TBAF	tetrabutylammonium fluoride;
10 NMM	<i>N</i> -methyl morpholine;
TEA	triethylamine;
DBN	1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-ene.

15

Example 1

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-
20 fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine

To a stirred solution of {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic acid (Method 2) (15.7 mg, 0.031 mmol) in DMF (2 ml, dry) was added *N*-methylmorpholine (10 μ l, 0.091 mmol). TBTU (13.1
25 mg, 0.041 mmol) and additional DMF (2 ml) were added and the reaction mixture was stirred under at 30°C for 25 minutes. Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine (7.1 mg, 0.031 mmol) (Method 7) was added and the reaction mixture was stirred for 2 hours. The formation of the ketone of the title compound was confirmed. *M/z*: 716.57 (*M*-1). Without further purification, methanol (6 ml) and sodium borohydride (16.1 mg, 0.043 mmol) were added and the reaction mixture
30 was stirred for 20 minutes. Ammonium acetate (85.5 mg) was added. The methanol was removed under reduced pressure and the remaining DMF-solution was purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 55 % MeCN in 0.1M NH₄OAc was used as eluent. The pure fractions were collected and the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was extracted between EtOAc and water, the water phase was acidified

to pH 2 with KHSO₄ (2M). The phases were separated and the organic phase was passed through a phase separator. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in ACN and water. After lyophilisation, the title compound was obtained. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.69-1.67 (m, 13H), 2.76-2.91 (m, 2H), 2.98-3.11 (m, 2H), 3.75 (d, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.40-4.47 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.54 (b, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.96 (d, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.51 (b, 1H). M/z: 718.57 (M-1).

10 Example 2

N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine

To a solution of {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic acid (0.020 g, 0.040 mmol in DMF (1 ml) was added N-methylmorpholine (0.010 g, 0.099 mmol) followed by the addition of 3,4-dichlorophenol (0.008 g, 0.051 mmol) and TBTU (0.013 g, 0.040 mmol). After 2h, the intermediate 3,4-dichlorophenylester (3,4-dichlorophenyl {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetate) had been formed. Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine (0.011 g, 0.048 mmol) and lithium chloride (0.025 g, 0.593 mmol) were added and the mixture was allowed to stir at room temperature for 2h. Methanol (1 ml) was added followed by the addition of NaBH₄ (0.022 g, 0.593 mmol). Full conversion to the corresponding alcohol had been obtained within 5 minutes. The mixture was purified through preparative HPLC using an eluent of 10-50% CH₃CN in 0.1M NH₄OAc buffer. Freeze drying of pure fractions afforded the desired compound. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 0.72-1.66 (m, 13H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.69-2.89 (m, 6H), 3.73 (d, 2H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.59-4.67 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.95-7.34 (m, 11H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.22 (t, 1H).

Example 3

***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-D-lysine**

To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl) (53.4 mg, 0.095 mmol) in DCM (2 ml) were added EDC (24.2 mg, 0.13 mmol) and *tert*-butyl *N*⁶-(*tert*-butoxycarbonyl)-D-lysinate hydrochloride (38.8 mg, 0.11 mmol). DMAP (12.5 mg, 0.10 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The formation of the intermediate was confirmed; *M/z*: 849.58 (*M*+1) and 847.69 (*M*-1). Additional DCM (3 ml) and TFA (2 ml) were added and the reaction mixture was stirred for 1.5 hours. Analysis with LC-MS showed complete hydrolysis, *M/z*: 693.46 (*M*+1). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol (4 ml). Sodium borohydride (38.8 mg, 1.03 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Ammonium acetate (80 mg) was added. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 60 % MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and lyophilised to give the title compound. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.07-1.65 (m, 8H), 2.54-2.72 (m, 2H), 2.75-2.96 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.64-3.72 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 1H), 4.24 (bd, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.61 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.74 (b, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.38 (t, 1H). *M/z*: 693.52 (*M*-1).

Example 4

***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-valine**

- 5 To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycine (53.4 mg, 0.095 mmol) in DMF (5 ml) were added *N*-methylmorpholine (35 μ l, 0.32 mmol) and 3,4-dichlorophenol (19 mg, 0.12 mmol). TBTU (35 mg, 0.11 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. 3-methyl-D-valine (14.4 mg, 0.11 mmol) and lithium chloride
- 10 (35.7 mg, 0.84 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 2.5 hours. The formation of the ketone of the title compound was confirmed, *M/z*: 678.24 (*M*+1) and 676.26 (*M*-1). Methanol (4 ml) and sodium borohydride (94.7 mg, 2.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. Ammonium acetate (115 mg) was added and some of the solvent was removed under reduced pressure. The remaining DMF-solution was
- 15 purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 60 % MeCN in 0.1M NH₄OAc was used as eluent. The pure fractions were collected and the MeCN was removed under reduced pressure. The remaining water solution was diluted with DCM. The water phase was acidified with KHSO₄ (2M) to pH ca 2. The phases were separated and the organic phase was passed through a phase separator. The solvent was removed under reduced
- 20 pressure. The residue was dissolved in MeCN and water. After lyophilisation the title compound was obtained. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.84-0.89 (s, 9H), 2.75-2.92 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.79 (d, 2H), 4.01 (bd, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.65 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.48 (b, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.57-7.91 (m, 1H), 8.24 (bt, 1H). *M/z*:
- 25 678.31(*M*-1).



WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 65 -

Example 5

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-*b*,*b*-dimethyl-*D*-phenylalanine

5 To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl) (55.6 mg, 0.098 mmol) in DMF (4 ml) were added *N*-methylmorpholine (45 μ l, 0.41 mmol) and 3,4-dichlorophenol (21 mg, 0.13 mmol). TBTU (39 mg, 0.12 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. β , β -dimethyl-*D*-phenylalanine trifluoroacetate (37.4mg, 0.12 mmol) and lithium chloride (45 mg, 1.06 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 3 hours. The formation of the ketone of the title compound was confirmed; M/z: 740.25 (M+1) and 738.32 (M-1). Methanol (4 ml) and sodium borohydride (94.7 mg, 2.5 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. Ammonium acetate (115 mg) was added and some of the solvent was removed under reduced pressure. The remaining

10 DMF-solution was purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 70 % MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and the MeCN was removed under reduced pressure. The remaining water solution was diluted with DCM. The water phase was acidified with KHSO₄ (2M) to pH ca 2. The phases were separated and the organic phase was passed through a phase separator. The solvent was

20 removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and water. After lyophilisation, the title compound was obtained. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.58-3.82 (m, 2H), 4.22 (b, 1H), 4.39-4.48 (m, 4H), 4.59 (b, 2H), 5.00 (b, 1H), 5.43 (b, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 3H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 4H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.82 (b, 1H), 8.18 (t, 1H). M/z: 740.35

25 (M-1).

Example 6

N-{[4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-{[(2*R*)-2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl]thio}-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy]acetyl}glycyl-3-cyclohexyl-*D*-alanine

30

To a solution of [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-{[(2*R* or *S*)-2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl]thio}-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy]acetic acid (0.021 g, 0.04 mmol) in DMF (0.5 ml) under an atmosphere of nitrogen was added *N*-methylmorpholine

WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 66 -

(0.010 g, 0.10 mmol) followed by the addition of 4-chlorophenol (0.007 g, 0.05 mmol) and TBTU (0.013 g, 0.04 mmol). After 1h, full conversion to the 4-chlorophenylester intermediate (4-chlorophenyl [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-{[(2*R*)-2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl]thio}-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy]acetate) had been

- 5 obtained. Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine (0.012 g, 0.05 mmol) and lithium chloride (0.026 g, 0.60 mmol) were added and the mixture was allowed to stir at room temperature for three days. Full conversion to the desired product had now been obtained. The mixture was purified through preparative HPLC using an eluent of 0-45% CH₃CN in 0.1M NH₄OAc buffer. Freeze drying of pure fractions afforded the desired compound. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz]
- 10 δ 0.70-1.68 (m, 17H), 2.58-2.66 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.73 (d, 2H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.90-7.34 (m, 11H), 7.92 (d, 1H), 8.22 (t, 1H).

15 Example 7

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine

- The titled compound was obtained as a pure diastereomer upon separation from a 50:50
- 20 diastereomeric mixture of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine using the following conditions: Column R,R-Whelk-O1, 250 X 21.2 mm, particle size 10 μm, mobile phase Heptane/EtOH/HCO₂H 70/30/0.1, flow 15 ml/min, detection 254 nm, sample concentration 9.5 mg/ml in heptane/ethanol 70/30. The titled
- 25 diastereomer is the second eluting one in this system. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 0.72-1.69 (m, 13H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.72-2.90 (m, 6H), 3.75 (d, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.94-7.34 (m, 11H), 8.02-8.06 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 1H).

30 Example 8

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine ammoniate

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-{*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine (16 mg, 0.020 mmol) was dissolved in 2 ml dry THF under inert atmosphere. HOAc (0.011 ml, 0.19 mmol) and TBAF (1M in THF, 0.200 ml, 0.20 mmol) were added and the mixture was stirred over the weekend. The solvent was evaporated and the residue was purified by preparative HPLC on a C8 column (300 x 25 mm) using a gradient from 20% to 35% MeCN in 0.1 M NH₄OAc buffer as eluent. The product fraction was lyophilized to yield 13.5 mg. The solid was dissolved in MeOH (1 ml) and run through a cation-exchange column (400 mg ISOLUTE® SCX-column, IST) pre-equilibrated with ammonia in MeOH. MeOH was used as eluent and the product fraction was concentrated, diluted with water and lyophilized. The title compound was obtained. M/z: 718 (M-1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.70-0.92 (m, 2H), 1.01-1.20 (m, 3H), 1.21-1.44 (m, 2H), 1.46-1.77 (m, 6H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 5.04 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 3H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.70-7.79 (m, 1H), 8.29 (t, 1H).

Example 9

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-valine

To a solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-valine (8 mg, 0.010 mmol) in THF (2 ml, dry) were added acetic acid (6 μl, 0.104 mmol) and TBAF (1M in THF, 104 μl, 0.104 mmol). The reaction mixture was stirred over the weekend. Additional TBAF (1M in THF 5.4 μl, 0.0054 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 65 % MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was lyophilised to give a white solid. The obtained compound was dissolved in MeOH and run through a cation-exchange column (400 mg SCX, SPE-product). The column was pre-equilibrated with 25 % ammonia solution: MeOH (1:3, 3 ml), and washed with MeOH (3 ml). This procedure was repeated once more and the solvent was

7

73

WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 68 -

removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and water. After lyophilisation, the title compound was obtained. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.81 (s, 9H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.63-3.89 (m, 3H), 4.26 (b, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.99 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.94-6.99 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.31 (bs, 1H). M/z: 678.34 (M-1).

Example 10

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-D-valine

10

To a solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-D-valine (20.0 mg, 0.025 mmol) in THF (2 ml, dry) were added acetic acid (10.4 μ l, 0.250 mmol) and TBAF (1M in THF, 268 μ l, 0.268 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. Additional TBAF (25.6 μ l, 0.026 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 60 % MeCN in a 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was acidified with KHSO₄ (2M) to pH 3 and extracted from DCM. The organic phase was concentrated. The residue was dissolved in MeOH and run through a cation-exchange column (400 mg SCX, SPE-product) The column was pre-equilibrated with 25 % ammonia solution:MeOH (1:3; 3 ml) and washed with MeOH (3 ml). The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and water and lyophilised to give the title compound. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.72-0.76 (m, 6H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.98-4.07 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.44 (bs, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.93-7.00 (m, 3H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.23 (t, 1H). M/z: 664.38 (M-1).

Example 11

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-4-cyano-D-phenylalanine

To a solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R* or *S*)-2-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-4-cyano-D-phenylalanine (22.2 mg, 0.026 mmol) in THF (2 ml, dry) were added acetic acid (15 μ l, 0.260 mmol) and TBAF (1M in THF, 273 μ l, 0.273 mmol). The reaction mixture was stirred over the weekend. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 75 % MeCN in a 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected. Most of the MeCN was removed under reduced pressure and the residue was lyophilised to give the title compound. H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.82-2.98 (m, 4H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.64-3.79 (m, 2H), 4.24 (bd, 1H), 4.42-4.49 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.61 (bt, 1H), 5.03 (bd, 1H), 5.46 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.94-7.02 (m, 4H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.38 (dd, 4H), 7.70 (d, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H). M/z: 737 (M-1).

15 Example 12

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-*N*⁶,*N*⁶-dimethyl-L-lysine.

To a solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-*N*⁶,*N*⁶-dimethyl-L-lysine (11.0 mg, 0.013 mmol) in MeCN (1 ml) were added scandium tris(trifluoromethanesulfonate) (0.5 mg, 0.00102 mmol) and water (2 μ l, 0.131 mmol). The reaction mixture was stirred for 3 hours. Additional Sc(OTf)₃ (0.7 mg, 0.00142 mmol) and water (2 μ l, 0.131 mmol) were added and the mixture was stirred for 1 hour. Additional Scandium tris(trifluoromethanesulfonate) (6.0 mg, 0.01219 mmol) and water (4 μ l, 0.262) were added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. Ammonium acetate buffer (0.1M, 1 ml) was added. The resulting solution was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 43 % MeCN was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was lyophilised to give the title compound. H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.21-1.31 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.25 (bs, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.07 (bs, 1H), 4.25 (d, 0.5H) 4.26 (d, 0.5H), 4.44-4.50 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.59-4.66 (m, 1H), 5.01-5.05 (b, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.97-

7.02 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.98 (bs, 1H), 8.26 (t, 1H).
M/z: 721.40 (M-1)

Example 13

5 ***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-isovaline**

To a solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[(*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-

10 yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-isovaline (10.3 mg, 0.013 mmol) in THF (2 ml, dry) were added acetic acid (8 μ l, 0.140 mmol) and TBAF (1M in THF, 145 μ l, 0.145 mmol) were added and the reaction mixture was stirred over the weekend. Additional acetic acid (4 μ l, 0.070 mmol) and TBAF (1M in THF, 73 μ l, 0.073 mmol) were added and the reaction mixture was stirred overnight. Additional acetic acid (8 μ l, 0.140 mmol) and TBAF (1M in
15 THF, 145 μ l, 0.145 mmol) were added and the reaction mixture was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 70 % MeCN in a 0.1M NH₄OAc was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The remaining was acidified with KHSO₄ (2M) to pH 3 and
20 extracted from DCM. The organic phase was concentrated. The residue was dissolved in MeOH (1 ml) and run through a cation-exchange column (400 mg SCX, SPE-product). The column was pre-equilibrated with 25 % ammonia solution:MeOH (1:3, 3 ml) and washed with MeOH (3 ml). The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and water and lyophilised to give the title compound. H-NMR (400 MHz, DMSO-
25 d₆): 0.78 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.26 (s, 3H) 1.94-2.02 (m, 1H) 2.79-2.90 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.72 (d, 2H), 4.21 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (bt, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.43 (bs, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.93-6.99 (m, 3H), 7.08-7.15 (m, 3H), 7.17-7.23 (2H), 7.34 (d, 2H), 7.77 (bs, 1H), 8.19 (bt, 1H). M/z: 678.32 (M-1).

30 **Example 14**

***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycylglycine**

To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycylglycine (22.0 mg, 0.030 mmol)

- 5 in MeCN were added scandium tris(trifluoromethanesulfonate) (0.1 mg, 2 μ mol) and water (3 μ l). The reaction mixture was stirred for 1h. Additional (0.5 mg, 10.2 μ mol) was added. The reaction mixture was stirred overnight. LC-MS showed complete desilylation. NH_4OAc buffer (0.1M, 1 ml) was added. The solution was purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 70% MeCN in a 0.1 M NH_4OAc buffer was used as eluent.
- 10 The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was extracted from DCM. The water phase was acidified to pH 3 with KHSO_4 (2M). The phases were separated and the organic phase was concentrated. The residue was dissolved in ACN and water and lyophilised to give the title compound. H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 2.77-2.92 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.67 (b, 2H), 3.75 (d, 2H),
- 15 4.21-4.25 (m, 1H), 4.44 (dt, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.45 (b, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.96 (d, 3H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.08 (b, 1H), 8.28 (t, 1H). M/z : 622.23 ($M-1$).

20

Example 15

(*R*)-3-Cyclohexyl-2-[2-(2-{4-[(2*R*,3*R*)-3-[2-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-2-hydroxy-ethylsulfanyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-acetylamino)-acetylamino]-propionic acid

25

- To a solution of {4-[(2*R*,3*R*)-3-[2-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-2-oxo-ethylsulfanyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-acetic acid (33 mg, 0.065 mmol) in DMF (3 mL) at RT was added *N*-methylmorpholine (22 μ l, 0.198 mmol) and TBTU (22 mg, 0.069
- 30 mmol). The mixture was stirred for 30 min before (*R*)-2-(2-amino-acetylamino)-3-cyclohexyl-propionic acid (15 mg, 0.066 mmol) was added. After 2 h 30 min, the reaction was quenched by the addition of water (1 mL). The mixture was diluted with MeOH (1 mL) and then added NaBH_4 (35 mg, 0.925 mmol). After 15 min, the reaction was quenched by the addition of 1M HCl (3 mL) and the resulting solution was purified by preparative HPLC

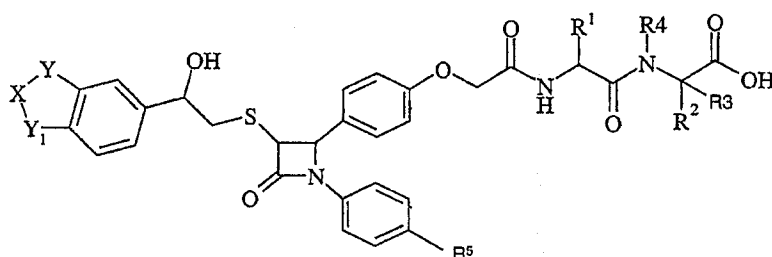
~~77~~

using a gradient of 0-60 % MeCN in a 0.1M ammonium acetate buffer as eluent. Freeze-drying of the pure fractions gave the desired product.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 0.71-0.95 (m, 2H), 1.00-1.72 (m, 11 H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.77 (d, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 4H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.05-7.27 (m, 5H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.94-8.02 (m, 1H), 8.20-8.28 (m, 1H).

10 The following compounds could be prepared by the procedure of Example 8, but wherein different protecting groups may be used.

15



X	Y	Y ₁	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	cyclohexyl	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ cyclohexyl	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	R ² , R ⁴ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ² , R ⁴ = CH ₂ CH ₂ CH	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	² H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	H

CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	cyclohexyl	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ cyclohexyl	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH H	
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	² H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH F	
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	² H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	cyclohexyl	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ cyclohexyl	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH H	
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	² H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	cyclohexyl	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ cyclohexyl	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	Cl

- 74 -

CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	R2,R4= CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R2,R4= CH ₂ CH ₂ CH	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	²	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	cyclohexyl	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ cyclohexyl	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	R2,R4= CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R2,R4= CH ₂ CH ₂ CH	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	²	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃

Methods for preparing starting materials**N-({4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl}thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycine**

To a stirred solution of {4-[(2R,3R)-3-{{2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl}thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic acid (166.20 mg, 0.33 mmol) in DCM (10 ml) were added EDC (71.5 mg, 0.37 mmol) and *tert*-butyl glycinate hydrochloride (65.8 mg, 0.39 mmol). DMAP (21.7 mg, 0.18 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3.5 hours. The formation of the *tert*-butyl ester of the title compound was confirmed, M/z: 619 (M-1). TFA (5 ml) was added and the reaction mixture was stirred for 1 hour and 15 minutes. LC-MS showed complete hydrolysis. The solvent was removed under reduced pressure, toluene was used to assist the removal of TFA. The residue was purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 65 % MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The MeCN was removed under reduced pressure and the

remaining water solution was diluted with DCM. The water phase was acidified to pH ca 2 with KHSO_4 (2M). The phases were separated and the organic phase was passed through a phase separator. The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound.

H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.17 (t, 2H), 3.77(d, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H) 4.29 (d, 1H),
5 4.48 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.13 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 12.55 (bs, 1H). M/z: 565.20 (M+1) and 563.22 (M-1).

5 **4-[[4-[(2R,3R)-3-[[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-oxoethyl]thio]-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy]acetic acid**

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-[(2R,3R)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3-nitropyridin-2-yl)dithio]-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetate (50.0 mg, 0.090 mmol) in acetone (6 ml) and
 10 water (0.8 ml) was added triphenylphosphine (33.3 mg, 0.013 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 minutes. The solvent was removed under reduced pressure and the crude thiol was dissolved in DCM (12 ml). Et₃N, (30 µl, 0.22 mmol) was added. After 5 minutes, 2-chloro-1-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethanone (37.2 mg, 0.19 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. Additional triphenylphosphine (11.6 mg, 0.04 mmol),
 15 Et₃N (10 µl, 0.07 mmol) and 2-chloro-1-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethanone (7.2 mg, 0.04 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The formation of the *tert*-butyl ester of the title compound was confirmed. M/z: 564.24 (M+1) and 562.21 (M-1). To the DCM solution of the previous reaction was added TFA (6 ml) and the mixture was stirred for 1 hour. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was
 20 purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 70% ACN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and the MeCN was removed under reduced pressure. The remaining water solution was diluted with additional water and EtOAc. The water phase was acidified with KHSO₄ (2M) to pH 2. The phases were separated and the organic phase was passed through a phase separator and concentrated. The
 25 oily residue was dissolved in MeCN and water. After lyophilisation, the title compound was obtained. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.17 (t, 2H), 4.23 (ABq, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.52 (b, 2H), 4.59 (t, 2H), 5.11 (d, 1H), 6.78-6.88 (m, 3H), 7.09-7.15 (m, 2H) 7.16-7.22 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.79 (s, 1H). M/z: 508.13 (M+1) and 506.22 (M-1).

30

(4S)-3-[[4-(4-Methoxybenzyl)thio]acetyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

[[4-Methoxybenzyl)thio]acetic acid (1.3 g, 6.1 mmol) was dissolved in dry CH₂Cl₂ (40 ml) and given 0°C. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 6.1 g, 6.1 mmol) and 4-

(dimethylamino)pyridine (DMAP, 1.6 g, 12.9 mmol) were added and the mixture was stirred for 30 minutes. (S)-(+)-4-Phenyl-2-oxazolidinone (1.0 g, 6.1 mol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtrated, concentrated under reduced pressure and purified by flash-chromatography (Hex : EtOAc 8:2 then 1:1). This
5 afforded the title compound as a white solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 3.46-3.59 (m, 3H), 3.74-3.76 (m, 4H), 4.23-4.28 (m, 1H), 4.68 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38-5.42 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.32-7.40 (m, 5H).

10

***tert*-Butyl (4-((1*R*)-1-[(4-fluorophenyl)amino]-2-[(4-methoxybenzyl)thio]-3-oxo-3-[(4*S*)-2-oxo-4-phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl]propyl)phenoxy)acetate**

15

TiCl₄ (1M in CH₂Cl₂, 12.6 mL, 12.6 mmol) was added to a solution of tetraisopropyl orthotitanate (1.24 mL, 4.2 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) held at 0°C under inert atmosphere. The mixture was stirred for 15 minutes, then (4*S*)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]acetyl-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (6.0 g, 16.8 mmol) in dry CH₂Cl₂ (60 mL) was added dropwise over 30
20 minutes and the mixture was stirred for ten minutes. Then *tert*-butyl (4-((*E*)-[(4-fluorophenyl)imino]methyl)phenoxy)acetate (11.1 g, 33.6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (60 mL) was added dropwise over 30 minutes, the mixture was given -40°C and stirred for 20 minutes. Ethyl diisopropyl amine (5.8 mL, 33.6 mmol) in 20 mL CH₂Cl₂ was added dropwise over 20 minutes and the mixture was stirred at -40°C for 90 minutes. The mixture was then given -
25 78°C, added isopropanol (50 mL) and slowly given room temperature over two hours. H₂O (100 mL) was added and the mixture was stirred for 20 minutes at room temperature and then extracted twice with diethyl ether. The combined organic layer was washed with water, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved in methanol and a precipitate formed. Filtration and drying the title compound.

30

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.5 (s, 9H), 3.65 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.4-4.6 (m, 4H), 5.0-5.2 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.4-6.6 (m, 2H), 6.7-7.4 (m, 15H).

tert-Butyl (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-4-oxoazetidin-2-yl)phenoxy)acetate

5

tert-Butyl (4-((1*R*)-1-[(4-fluorophenyl)amino]-2-[(4-methoxybenzyl)thio]-3-oxo-3-[(4*S*)-2-oxo-4-phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl]propyl)phenoxy)acetate (9.3 g, 13.5 mmol) was dissolved in dry toluene (500 mL) and heated to 90°C under inert atmosphere. N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA, 9.9 mL, 40.6 mmol) was added and the mixture was stirred at 90°C for one hour. The mixture was then given 45°C and tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1 g) was added. The mixture was stirred at 45°C for 24 hours. After cooling, the mixture was concentrated under reduced pressure and purified by flash-chromatography (Hex : EtOAc 6:1 then 5:1 then 4:1). This afforded the title compound.

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.5 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.5 (m, 3H), 6.7 (d, 2H), 6.8-7.0 (m, 4H), 7.0-7.2 (m, 6H).

20

tert-Butyl (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3-nitropyridin-2-yl)dithio]-4-oxoazetidin-2-yl)phenoxy)acetate

25

tert-Butyl (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(4-methoxybenzyl)thio]-4-oxoazetidin-2-yl)phenoxy)acetate (2.54 g, 4.86 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (60 mL) and given 0°C under inert atmosphere. 3-nitro-2-pyridinesulfonyl chloride (1.11 g, 5.82 mmol) was added and the mixture was stirred for two hours at 0°C, the one hour at room temperature.

30 Concentration under reduced pressure and purification by flash-chromatography (Hex : EtOAc 2:1) afforded the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.6 (s, 9H), 4.3 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 5.2 (d, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 1H) 8.5 (d, 1H), 8.9 (d, 1H).

5 Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine

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

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

20

tert-butyl (4-[(*E*)-[(4-fluorophenyl)imino]methyl]phenoxy)acetate

25

tert-Butyl (4-formylphenoxy)acetate (93.7 g, 0.40 mol) was dissolved in dry toluene (200 mL), added 4-fluoroaniline (38.1 mL, 0.40 mol) and *p*-toluene sulfonic acid (cat, ~1g). The mixture was refluxed in a Dean-Stark apparatus for 2 hours, cooled at an icebath and a precipitate was formed. The precipitate was filtered, washed with cold heptane and dried to afford the title compound.

30

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.6 (s, 9H), 4.8 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (s, 1H).

{4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic acid

5

To a solution of *tert*-butyl (4-{(2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3-nitropyridin-2-yl)dithio]-4-oxoazetidin-2-yl}phenoxy)acetate (0.100 g, 0.179 mmol) in acetone (2 ml) and water (0.5 ml) was added triphenylphosphine (0.047 g, 0.179 mmol). After 30 minutes, the mixture was concentrated. To the residue was added dichloromethane (3 ml) followed by the addition of triethylamine (0.073 g, 0.717 mmol) and 2-bromo-1-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)ethanone (0.107 g, 0.448 mmol). After 30 minutes, full conversion of the thiol had been achieved. The mixture was concentrated and to the residue was added formic acid (2 g) and trifluoroacetic acid (0.2 g). The mixture was allowed to stir at room temperature for 3h. The crude product was purified through preparative HPLC using an eluent of 10-50% CH₃CN in 0.1M NH₄OAc buffer. Freeze drying of pure fractions afforded the desired compound. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 1.96-2.04 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 4H), 4.23-4.34 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 6.76-7.74 (m, 11H).

[4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3-{[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl]thio}azetidin-2-yl)phenoxy]acetic acid

20

The titled compound above was prepared using the same procedure as that used for the synthesis of {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)-2-oxoethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic acid but using 2-bromo-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethanone instead of 2-bromo-1-(2,3-dihydro-1*H*-inden-5-yl)ethanone. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 1.66-1.75 (m, 4H), 2.66-2.77 (m, 4H), 4.22-4.31 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.11 (d, 1H), 6.86-7.61 (m, 11H).

30

[4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(2*R* or *S*)-2-hydroxy-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl]thio)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy]acetic acid

To a solution of [4-((2R,3R)-1-(4-fluorophenyl)-4-oxo-3-{[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethyl]thio}azetidin-2-yl)phenoxy]acetic acid (0.105 g, 0.20 mmol) in MeOH (3 ml) was added NaBH₄ (0.015 g, 0.40 mmol). After 5 minutes, the resulting two diastereomeric alcohols (50:50 mixture) were separated through preparative HPLC using a C-8 column and CH₃CN in 0.1M NH₄OAc buffer (0-40%) as eluent. Freeze drying of pure fractions afforded the desired pure diastereomer (the first eluting one. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 1.62-1.70 (m, 4H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.80-2.89 (m, 2H), 4.22 (d, 1H), 4.53-4.59 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.88-7.32 (m, 11H).

N-({4-[(2R,3R)-3-[(2R or S)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycine

To a stirred solution of {4-[(2R,3R)-3-[(2R or S)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic acid (317.0 mg, 0.51 mmol) and methyl glycinate hydrochloride (77.5 mg, 0.62 mmol) in DCM (3 ml, dry) was added *N*-methylmorpholine (168 μl, 1.52 mmol). The reaction mixture was stirred for five minutes. TBTU (194 mg, 0.604 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 hours. The formation of the methylester of the title compound was confirmed; M/z: 693 (M-1). The solvent was removed under reduced pressure. The residue was suspended in MeCN (6 ml). Triethylamine (750 μl, 5.39 mmol), water (0.5 ml) and LiCl (478.0 mg, 11.28 mmol) were added. The reaction mixture was stirred over the weekend. Water was added and the resulting solution was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 100 % MeCN in 0.1 M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and the MeCN was removed under reduced pressure. The remaining water solution was acidified to pH 3 with KHSO₄ (2M) and extracted from DCM. The organic phase was passed through a phase separator and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN and water. After lyophilisation, the title compound was obtained. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): -0.18 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H) 3.11 (t, 2H), 3.78 (d,

2H), 4.26 (d, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 5.07 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.97-7.07 (m, 3H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.33 (bt, 1H). M/z: 679.36 (M-1).

5

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-valine

10

To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycine (20.4 mg, 0.030 mmol) and *N*-methylmorpholine (10 μ l, 0.090 mmol) in DCM (2 ml, dry) was added TBTU (11.6 mg, 0.036 mmol). The reaction mixture was stirred at 30°C for 1.5 hours. 3-methyl-D-valine (5.8 mg, 0.044 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. Water (1 ml) was added to the reaction mixture. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 100 % ACN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was lyophilised to give the title compound as a white solid (8.5 mg, 36 %). M/z: 793.49 (M-1).

27 88

***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycyl-*D*-valine**

5

To a stirred solution of {4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetic
10 acid (23.0 mg, 0.037 mmol) and *N*-methylmorpholine (12 μ l, 0.111 mmol) in DMF (1 ml, dry) was added TBTU (16.6 mg, 0.052 mmol). The reaction mixture was stirred for 45 minutes at 30°C. Glycyl-*D*-valine hydrochloride (10.2 mg, 0.052 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3.5 hours. The solution was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 10 to 95 % MeCN in 0.1M NH₄OAc
15 buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. After lyophilisation, the title compound was obtained. *M/z*: 779.47 (*M*-1).

20 ***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycyl-4-cyano-*D*-phenylalanine**

25

To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycine (20.8 mg, 0.031 mmol) and *N*-methylmorpholine (10 μ l, 0.092 mmol) in DMF (1 ml, dry) at 30 °C was added TBTU (13.8 mg, 0.043 mmol). The reaction
30 mixture was stirred at 30°C 1 hour. 4-cyano-*D*-phenylalanine hydrochloride (9.6 mg, 0.042 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. Water (1 ml) was added to the reaction mixture. The solution was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 20 to 100 % MeCN in a 0.1M NH₄OAc buffer was used as

eluent. Most of the MeCN was removed under reduced. The residue was lyophilised to give the title compound. M/z: 851 (M-1).

5 ***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycyl-*N*⁶,*N*⁶-dimethyl-L-lysine**

10

To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycine (21 mg, 0.031 mmol) and *N*-methylmorpholine (10 μ l, 0.093 mmol) in DMF (1 ml, dry) was added TBTU (14 mg, 0.044 mmol). The reaction mixture was stirred at 30°C for 45 minutes. *N*⁶,*N*⁶-dimethyl-L-lysine hydrochloride (10.0 mg, 0.047 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 2 hours. Water (1 ml) was added to the reaction mixture. The solution was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 10 to 100 % MeCN in 0.1 M NH₄OAc buffer was used as eluent. Most of the MeCN was removed under reduced pressure and the residue was diluted with water. After lyophilisation, the title compound was obtained. M/z: 836 (M-1).

20

25 ***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycyl-3-methyl-D-isovaline**

To a stirred solution of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* or *S*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy)acetyl)glycyl-3-methyl-D-isovaline (20.8 mg, 0.031 mmol) in DMF (1 ml, dry) was added *N*-methylmorpholine (10 μ l, 0.088 mmol). The reaction mixture was stirred at 30°C for five minutes. TBTU (14.2 mg, 0.044 mmol) was added and the reaction mixture was

30

94 90

stirred for 1 hour. 3-methyl-D-isovaline (6.0 mg, 0.046 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 30°C for 2 hours. Water (1 ml) was added to the reaction mixture. The solution was purified with preparative HPLC on a C8 column, UV 235/285 nm. A gradient from 10 to 100 % MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was lyophilised to give the title compound. M/z: 793 (M-1).

***N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycylglycine**

To a stirred suspension of *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)ethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-isovaline (51.6 mg, 0.082 mmol) and methyl glycinate hydrochloride (54.2 mg, 0.43 mmol) in DCM were added *N*-methylmorpholine (119 µl, 1.07 mmol) and TBTU (139 mg, 0.43 mmol). The reaction mixture was stirred overnight. Water (0.5 ml) was added and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeCN (3 ml). Triethylamine (500 µl, 3.59 mmol), water (20 µl, 1.11 mmol) and LiCl (330 mg, 7.78 mmol) were added and the reaction mixture was stirred overnight. Additional triethylamine (50 µl, 0.36 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The reaction mixture was diluted with water and MeCN and the solution was purified with preparative HPLC on a C8 column. A gradient from 20 to 92 % MeCN in 0.1 M NH₄OAc was used as eluent. The MeCN was removed under reduced pressure. The fractions containing the desired product were partitioned between water and DCM. The water phase was acidified to pH ca 3 with KHSO₄ (2M). The phases were separated and the organic phase was concentrated. The residue was diluted with MeCN and water and lyophilised to give the title compound. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): -0.18 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 2.80-2.96 (dm, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.68 (b, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 8.09 (b, 1H), 8.31 (t, 1H). M/z: 736.39 (M-1).

1-(2,3-Dihydro-benzofuran-6-yl)-ethanone

5

A solution of bromo(2,3-dihydro-1-benzofuran-6-yl)magnesium (prepared from 6-bromo-2,3-dihydro-benzofuran (2.50 g, 12.56 mmol) and Mg (0.336 g, 13.8 mmol)) in THF (10 mL) was dropwise added to a solution of acetic anhydride (2.40 mL, 25.4 mmol) in Et₂O (10 mL) held at -78°C. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1h before the temperature was allowed to reach -10°C over a period of 1h. The reaction mixture was quenched by the addition of NH₄Cl (aq, saturated, 20 mL) and the resulting mixture was extracted twice with Et₂O (2x10 mL). The organic extracts were pooled, washed with NaOH (aq, 5%, 10 mL) and brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using a gradient of 20-50% MeCN in a 0.1M ammonium acetate buffer as eluent. Freeze-drying of the pure fractions gave the desired product.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.5 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.6 (t, 2H), 7.5-7.7 (m, 3H).

20

2-Bromo-1-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-ethanone

Br₂ (0.36 mL, 7.01 mmol) was added dropwise to a stirring solution of 1-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-ethanone (1.13 g, 6.97 mmol) in MeOH (20 mL) held at 0°C. The reaction mixture was slowly allowed to reach room temperature. After 3 h, the reaction was quenched by the addition of NaHCO₃ (aq, saturated)(until pH=8). Most of the methanol was removed under reduced pressure and the residue was extracted twice with EtOAc (2x20 mL). The organic extracts were pooled, washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by preparative HPLC using a gradient of 40-70% MeCN in a 0.1M ammonium acetate buffer as eluent. The fractions containing the desired product were pooled and most of the MeCN was removed under

reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc (2x20 mL) and the combined organic layers was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The obtained was finely washed MeOH to give the title compound.

5 ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.25 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H).

10 **{4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Dihydro-benzofuran-6-yl)-2-oxo-ethylsulfanyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-acetic acid tert-butyl ester**

Triphenyl phosphine (50 mg, 0.191 mmol) was added to a solution of {4-[(2R,3R)-1-(4-fluoro-phenyl)-3-(3-nitro-pyridin-2-yl)disulfanyl]-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-acetic acid tert-butyl ester (100 mg, 0.179 mmol) in acetone/water (3 mL/0.5 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 15 min. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DCM (3 mL). Et₃N (75 μL, 0.534 mmol) and 2-bromo-1-(2,3-dihydro-benzofuran-6-yl)-ethanone (91 mg, 0.377 mmol) were added and the solution was stirred at room temperature for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative HPLC using a gradient of 40-80% MeCN in a 0.1M ammonium acetate buffer as eluent. The pure fractions were pooled and most of the MeCN was removed under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc and the organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The title compound was obtained.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.4 (s, 9H), 3.2 (t, 2H), 4.0 (d, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.6 (t, 2H), 4.8 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 4H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.3-7.4 (m, 1H).

30 **{4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Dihydro-benzofuran-6-yl)-2-oxo-ethylsulfanyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-acetic acid.**

93

WO 2006/137796

PCT/SE2006/000765

- 88 -

{4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Dihydro-benzofuran-6-yl)-2-oxo-ethylsulfanyl]-1-(4-fluoro-phenyl)-4-oxo-azetidin-2-yl]-phenoxy}-acetic acid tert-butyl ester (77 mg, 0.137 mmol) was dissolved in formic acid (3 mL) and the solution was stirred for 1h at room temperature. The solvent
5 was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in DCM. The solution was washed with water and then concentrated under reduced pressure. The residue was freeze-dried from MeCN/water to give the title compound.

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): δ 3.23 (t, 2H), 4.24-4.36 (m, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.65 (s, 2H),
10 5.15 (d, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.11-7.27 (m, 5H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H).

It will be appreciated by those skilled in the art that the examples may be modified within the
5 realms of the invention, why the invention is not limited to particular embodiments.

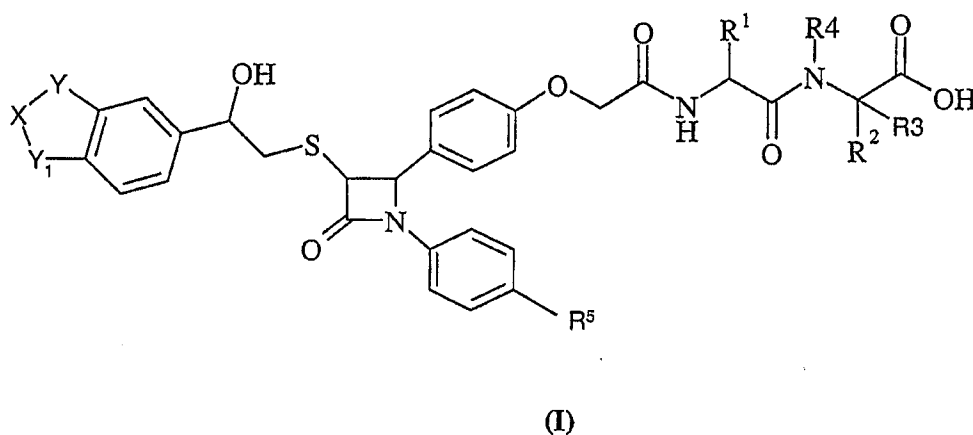
Absorption

- 10 Absorption of the compounds of formula (I) was tested in a Caco-2 cells model
(Gastroenterology 1989, 96, 736):

Compound (I)	Caco value (10^{-6} cm/sec)
<u>Example 1</u>	0.05

Claims

1. A compound of formula (I):

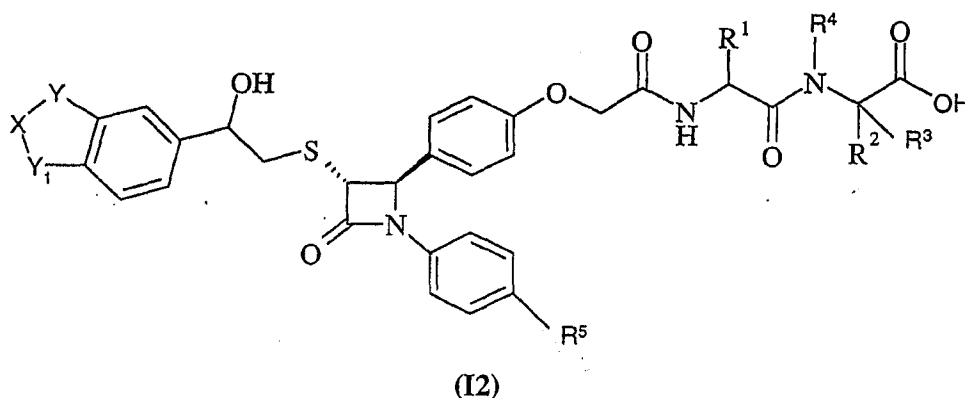


wherein:

- 10 $X = -CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, or $-CH_2CH_2CH_2-$;
 $Y = -CH_2-$ or O ;
 $Y_1 = -CH_2-$ or O ;
 Wherein at least one of Y and Y_1 is $-CH_2-$;
 $R^1 = H$, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl;
- 15 R^1 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_1 - C_6 alkylcarbonylamino C_{1-6} alkylS(O) $_a$ wherein a is 0-2, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
- 20 R^2 and R^3 are independently hydrogen, a branched or unbranched C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl; wherein said C_{1-6} alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, cyano, carbamoyl, carboxy, C_{1-6} alkoxy, aryl C_{1-6} alkoxy, $(C_1-C_4$ alkyl) $_3$ Si, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl) $_2$ amino, C_{1-6} alkylS(O) $_a$, C_{3-6} cycloalkyl, aryl or aryl C_{1-6} alkylS(O) $_a$, wherein a is 0-2; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one
- 25 or two substituents selected from halo, hydroxy, cyano, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;
 R^4 is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;
 wherein R^3 and R^2 may form a ring with 3-7 carbon atoms and wherein R^4 and R^2 may form a ring with 2-6 carbon atoms;

- R^5 is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, carbamoyl, sulphamoyl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkanoyloxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkanoylamino, N -(C_{1-6} alkyl)carbamoyl, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂carbamoyl, C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C_{1-6} alkoxycarbonyl, N -(C_{1-6} alkyl)sulphamoyl and
- 5 N,N -(C_{1-6} alkyl)₂sulphamoyl; and wherein n is 0, 1, 2 or 3; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

2. A compound of formula (I2):



wherein:

X= -CH₂-, -CH₂CH₂-, or -CH₂CH₂CH₂-;

15 Y= -CH₂- or O;

Y₁= -CH₂- or O;

Wherein at least one of Y and Y₁ is -CH₂-;

R¹= H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or aryl;

R¹ is hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or aryl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally

20 substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, carbamoyl, carboxy, C₁₋₆alkoxy, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylcarbonylamino C_{1-6} alkylS(O)_a wherein a is 0-2, C₃₋₆cycloalkyl or aryl; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;

R² and R³ are independently hydrogen, a branched or unbranched C₁₋₆alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or

25 aryl; wherein said C₁₋₆alkyl may be optionally substituted by one or more hydroxy, amino, guanidino, cyano, carbamoyl, carboxy, C₁₋₆alkoxy, aryl C₁₋₆alkoxy, (C₁₋₄alkyl)₃Si, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a, C₃₋₆cycloalkyl, aryl or aryl C₁₋₆

alkylS(O)_a, wherein a is 0-2; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, cyano, C₁₋₆alkyl or C₁₋₆alkoxy;

R⁴ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, or arylC₁₋₆ alkyl;

wherein **R**³ and **R**² may form a ring with 3-7 carbon atoms and wherein **R**⁴ and **R**² may form a
5 ring with 2-6 carbon atoms;

R⁵ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, carbamoyl, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, *N*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkanoylamino, *N*-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, *N*-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl and

10 *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl; and wherein n is 0, 1, 2 or 3;

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

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein X=-CH₂-.

15 4. A compound according to claim 1 or 2, wherein X=-CH₂CH₂-.

5. A compound according to claim 1 or 2, wherein X= -CH₂ CH₂CH₂-.

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

20 **R**¹ is hydrogen;

R² and **R**³ are hydrogen or a branched or unbranched C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl is substituted by C₃₋₆cycloalkyl, aryl or amino;

R⁴ is hydrogen.

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

R¹ is hydrogen;

R² and **R**³ are hydrogen or a branched or unbranched C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl is substituted by C₃₋₆cycloalkyl;

R⁴ is hydrogen.

30

8. A compound according to claim 7, wherein,

R² is hydrogen and **R**³ is *tert*-butyl.

9. A compound according to claim 7, wherein,

R^2 is hydrogen and R^3 is methyl; wherein said methyl is substituted by cyclohexyl.

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

5 R^5 is selected from chlorine or fluorine.

11. One or more compound chosen from:

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-D-lysine;

10 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-*b,b*-dimethyl-D-phenylalanine; and
N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine ammoniate;
N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-valine;

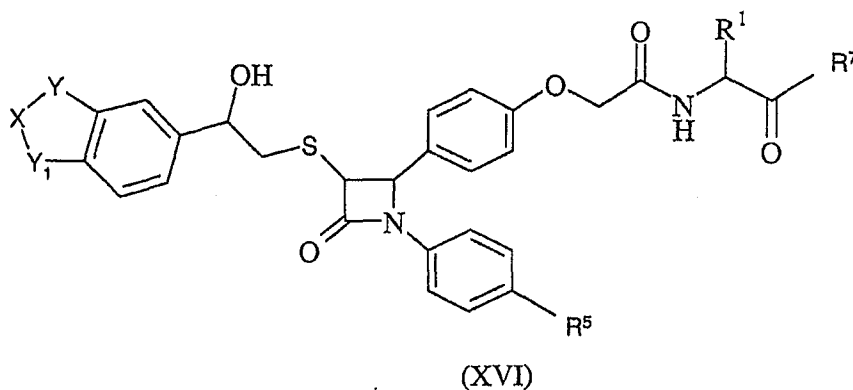
15 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-D-valine;

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-4-cyano-D-phenylalanine;

20 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl- N^6,N^6 -dimethyl-L-lysine;
N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* or *S*)-2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycyl-3-methyl-D-isovaline;
N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)-2-hydroxyethyl]thio}-1-(4-fluorophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenoxy}acetyl)glycylglycine.

12. A compound of the (XVI):

- 94 -



Wherein:

5

X= -CH₂-, -CH₂CH₂-, or -CH₂CH₂CH₂-;

Y= -CH₂- or O;

Y₁= -CH₂- or O;

Wherein at least one of Y and Y₁ is -CH₂-;

10

R¹ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₃₋₆cycloalkyl or aryl;

R⁵ is selected from halo, nitro, cyano, hydroxy, carboxy, carbamoyl, sulphamoyl, C₁₋₆alkyl,

C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkanoyl, C₁₋₆alkanoyloxy, N-(C₁₋₆alkyl)amino, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂amino,

C₁₋₆alkanoylamino, N-(C₁₋₆alkyl)carbamoyl, N,N-(C₁₋₆alkyl)₂carbamoyl, C₁₋₆alkylS(O)_a

15

wherein a is 0 to 2, C₁₋₆alkoxycarbonyl, N-(C₁₋₆alkyl)sulphamoyl and

N,N-(C₁₋₆alkyl)₂sulphamoyl; and wherein n is 0, 1, 2 or 3;

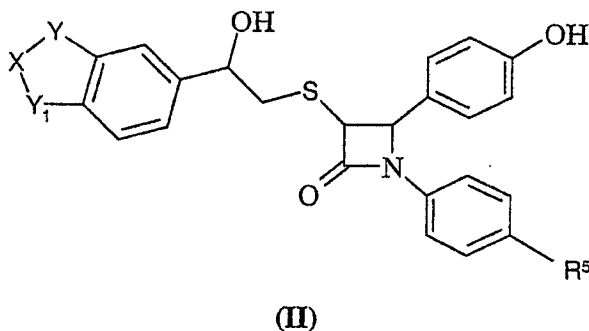
R⁷ is an hydroxy group or a C₁₋₄ alkoxy group.

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

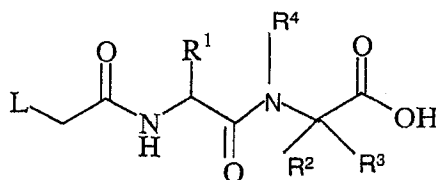
14. A method of treating or preventing atherosclerosis comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12 to a mammal in need thereof.

15. A method for treating or preventing Alzheimers' disease comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12 to a mammal in need thereof.
- 5 16. A method for treating or preventing cholesterol associated tumors comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 12 to a mammal in need thereof.
17. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 10 12 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.
18. A combination of a compound according to formula (I) or (I2) with a PPAR alpha and/or gamma agonist.
- 15 19. A combination of a compound according to formula (I) or (I2) with an HMG Co-A reductase inhibitor.
20. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups 20 are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprising any of the steps of:

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



25 with a compound of formula (III):

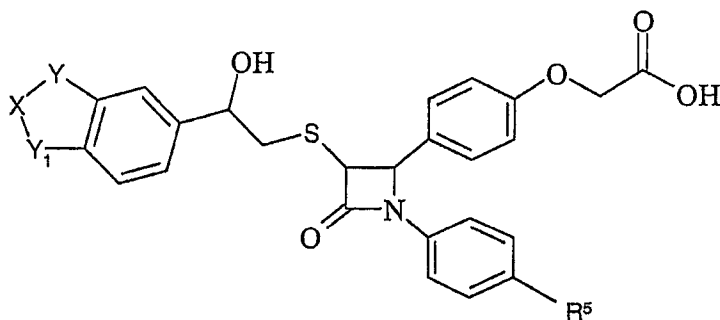


- 96 -

(III)

wherein L is a displaceable group;

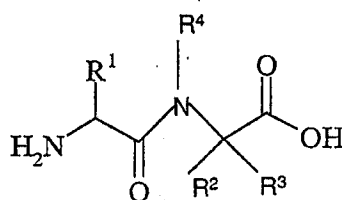
Process 2) reacting an acid of formula (IV):



5

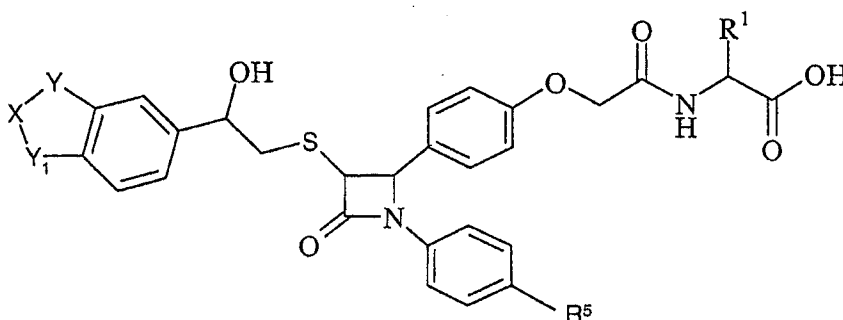
(IV)

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



(V)

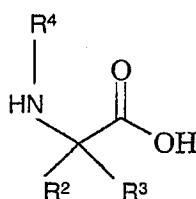
Process 3): reacting an acid of formula (VI):



10

(VI)

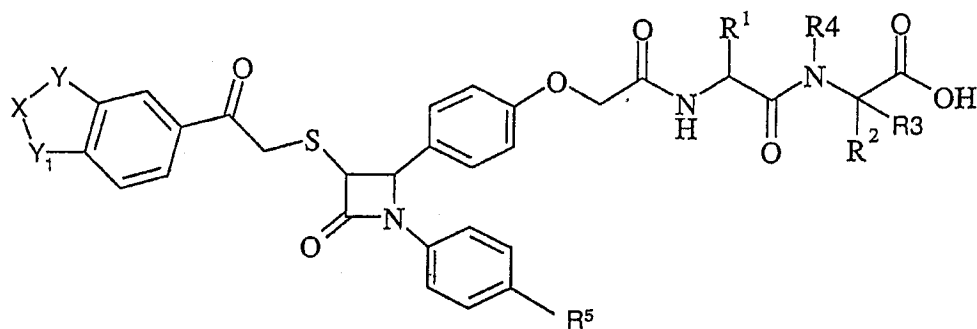
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

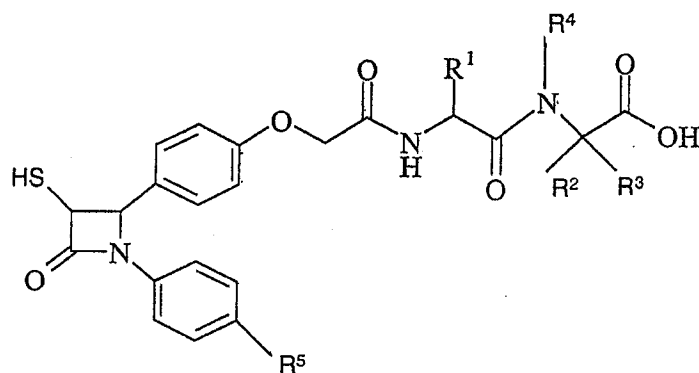
15 Process 4): reducing a compound of formula (VIII):

- 97 -



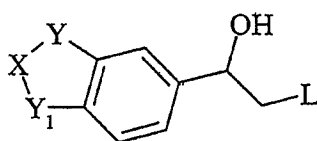
(VIII)

Process 5): reacting a compound of formula (IX):



(IX)

with a compound of formula (X):

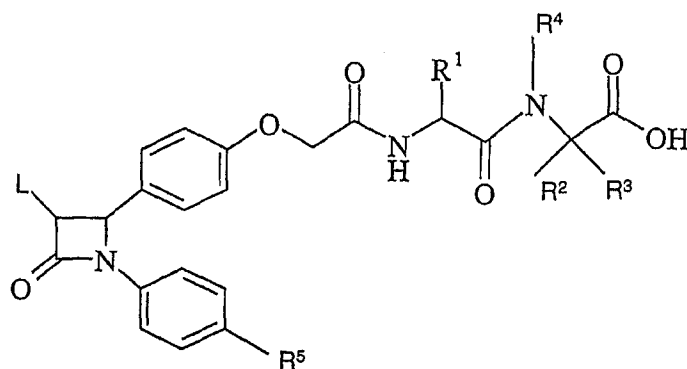


(X)

wherein L is a displaceable group;

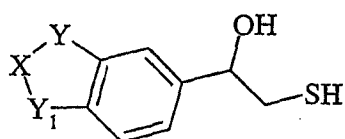
Process 6): reacting a compound of formula (XI):

- 98 -



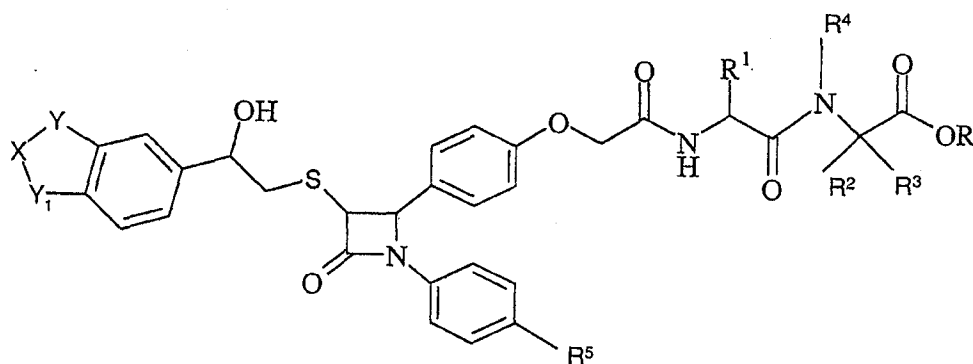
(XI)

wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (XII):



(XII)

Process 7): De-esterifying a compound of formula (XIII)



(XIII)

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000765

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet

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: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004005247 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 15 January 2004 (15.01.2004), see especially compounds 25, 26 and 30 --	1-20
A	WO 9616037 A1 (SCHERING CORPORATION), 30 May 1996 (30.05.1996) --	1-20
A	US 5744467 A (BRIAN A. MCKITTRICK ET AL), 28 April 1998 (28.04.1998) --	1-20

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 Sept 2006

Date of mailing of the international search report

04-10-2006

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Renzo C. Verboom/EÖ

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000765

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-16 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000765

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

107

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2006/000765

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRIAN A. MCKITTRICK et al, "Synthesis of C3 Heteroatom-Substituted Azetidinones That Display Potent Cholesterol Absorption Inhibitory Activity", J. Med. Chem. 1998, vol. 41, pages 752-759 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000765

International patent classification (IPC)

C07D 205/08 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **ZDWGIHWVKL**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000765

WO 2004005247 A1 15/01/2004

AU	2003242850 A	00/00/0000
BR	0312280 A	12/04/2005
CA	2491789 A	15/01/2004
CN	1665783 A	07/09/2005
EP	1521742 A	13/04/2005
GB	0215579 D	00/00/0000
IS	7648 A	13/01/2005
JP	2006501184 T	12/01/2006
MX	PA04012936 A	16/05/2005
NO	20050016 A	01/03/2005
PL	374725 A	31/10/2005
US	20050239766 A	27/10/2005
ZA	200410340 A	20/10/2005

WO 9616037 A1 30/05/1996

AT	213726 T	15/03/2002
AU	698750 B	05/11/1998
AU	4140196 A	17/06/1996
BR	9509669 A	28/10/1997
CA	2205202 A,C	30/05/1996
CN	1083833 B,C	01/05/2002
CN	1174548 A	25/02/1998
CZ	289033 B	17/10/2001
CZ	9701486 A	12/11/1997
DE	69525643 D,T	26/09/2002
DK	792264 T	22/04/2002
EP	0792264 A,B	03/09/1997
SE	0792264 T3	
ES	2169162 T	01/07/2002
FI	116220 B	14/10/2005
FI	972099 A	16/05/1997
HK	1002558 A	00/00/0000
HU	77088 A	02/03/1998
JP	2908031 B	21/06/1999
JP	9512833 T	22/12/1997
KR	235806 B	01/02/2000
NO	308468 B	18/09/2000
NO	972272 A	16/05/1997
NZ	296720 A	29/03/1999
PL	184310 B	30/09/2002
PL	320092 A	15/09/1997
PT	792264 T	31/07/2002
RU	2159243 C	20/11/2000
SK	61697 A	10/12/1997
SK	283860 B	02/03/2004
US	5624920 A	29/04/1997
US	5633246 A	27/05/1997
US	5744467 A	28/04/1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000765

US	5744467	A	28/04/1998	AT	213726	T	15/03/2002
				AU	698750	B	05/11/1998
				AU	4140196	A	17/06/1996
				BR	9509669	A	28/10/1997
				CA	2205202	A,C	30/05/1996
				CN	1083833	B,C	01/05/2002
				CN	1174548	A	25/02/1998
				CZ	289033	B	17/10/2001
				CZ	9701486	A	12/11/1997
				DE	69525643	D,T	26/09/2002
				DK	792264	T	22/04/2002
				EP	0792264	A,B	03/09/1997
				SE	0792264	T3	
				ES	2169162	T	01/07/2002
				FI	116220	B	14/10/2005
				FI	972099	A	16/05/1997
				HK	1002558	A	00/00/0000
				HU	77088	A	02/03/1998
				JP	2908031	B	21/06/1999
				JP	9512833	T	22/12/1997
				KR	235806	B	01/02/2000
				NO	308468	B	18/09/2000
				NO	972272	A	16/05/1997
				NZ	296720	A	29/03/1999
				PL	184310	B	30/09/2002
				PL	320092	A	15/09/1997
				PT	792264	T	31/07/2002
				RU	2159243	C	20/11/2000
				SK	61697	A	10/12/1997
				SK	283860	B	02/03/2004
				US	5633246	A	27/05/1997
				WO	9616037	A	30/05/1996
				US	5624920	A	29/04/1997

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Bureau International



(43) Fecha de publicación internacional
28 de Diciembre de 2006 (28.12.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/137796 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 205/08 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)

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

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

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/SE2006/000765

(22) Fecha de presentación internacional:

21 de Junio de 2006 (21.06.2006)

(25) Idioma de presentación:

inglés

(26) Idioma de publicación:

inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:

0501465-9 22 de Junio de 2005 (22.06.2005) SE

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

(72) Inventores; et

(75) Inventores/solicitantes (sólo US): ALENFALK, Susanne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). DAHLSTRÖM, Mikael [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). HUNEGNAW, Fana [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). KARLSSON, Staffan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LEMURELL, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

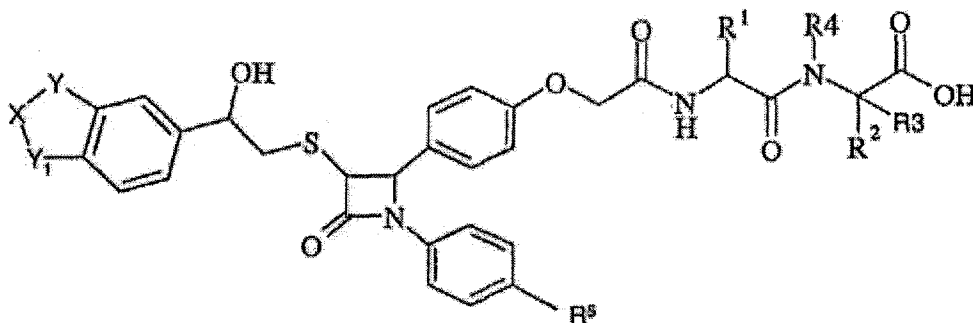
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional

[continúa en la página siguiente]

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE LA 2-AZETIDINONA COMO INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL PARA EL TRATAMIENTO DE CONDICIONES HIPERLIPIDÉMICAS



(I)

(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) (donde los grupos variables son como los definidos aquí), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos y su uso como inhibidores de la absorción del colesterol para el tratamiento de la hiperlipidemia son descritos. Los procesos para su fabricación y las composiciones farmacéuticas que los contienen también son descritos.

HP 112

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

Nuevos derivados de la 2-azetidinona como inhibidores de la absorción del colesterol para el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas

COMPUESTOS QUÍMICOS

5

Esta invención se refiere a derivados de la 2-azetidinona, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos de los mismos. Estas 2-azetidinonas poseen actividad inhibidora de la absorción del colesterol y en consecuencia son de valor en el tratamiento de enfermedades asociadas con condiciones hiperlipidémicas. Por lo tanto, son útiles en los métodos de tratamiento de los animales de sangre caliente, como el hombre. La invención también se refiere a los procesos para la fabricación de dichos derivados de la 2-azetidinona, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en la fabricación de medicamentos para inhibir la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre. Otro aspecto de esta invención se refiere al uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de condiciones dislipidémicas.

La enfermedad de la arteria coronaria aterosclerótica es una de las causas principales de muerte y morbilidad en el mundo occidental, así como una merma importante de los recursos sanitarios. Es bien sabido que las condiciones hiperlipidémicas asociadas con las concentraciones elevadas del colesterol total y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), son los principales factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica cardiovascular (por ejemplo, "Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View" Assman G., Carmena R. Cullen P. y otros; Circulation 1999, 100, 1930-1938 y "Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association" Grundy S, Benjamin I., Burke G., y otros; Circulation, 1999, 100, 1134-46).

La sitosterolemia es un trastorno del almacenamiento de lípidos caracterizado por niveles incrementados de sitosterol y otros esteroides vegetales en el plasma y otros tejidos debido a una absorción intestinal no selectiva incrementada de esteroides y una eliminación hepática disminuida. La sitosterolemia puede resultar en aterosclerosis acelerada y otras enfermedades cardiovasculares. Ver WO 02/058696.

La concentración del colesterol plasmático depende del balance integrado de las rutas endógenas y exógenas del metabolismo del colesterol. En la ruta endógena, el colesterol es sintetizado por el hígado y tejidos hepáticos adicionales y entra en la circulación como

lipoproteínas o es segregado en la bilis. En la ruta exógena el colesterol de las fuentes biliares y de la dieta es absorbido en el intestino y entra en la circulación como un componente de los quilomicrones. La alteración de cualquiera de las rutas afectará la concentración en el colesterol plasmático.

- 5 El mecanismo preciso por el cual el colesterol es absorbido desde el intestino, sin embargo, no está claro.

Una clara asociación entre la reducción del colesterol total y el colesterol (LDL) y la reducción de casos de enfermedad de la arteria coronaria ha sido establecida, y varias clases de agentes farmacológicos son usados para controlar el colesterol en el suero. La mayoría de las opciones para regular el colesterol plasmático incluyen (i) bloquear la síntesis del colesterol por agentes tales como los inhibidores de la HMG CoA reductasa, por ejemplo, las estatinas como la simvastatina y la fluvastatina, los cuales mediante la regulación de los receptores del LDL promoverán la eliminación del colesterol del plasma; (ii) bloquear la reabsorción de ácidos biliares por agentes específicos lo que resulta en un aumento de la excreción de ácidos biliares y síntesis de los ácidos biliares del colesterol con agentes tales como los aglutinantes de ácidos biliares, tales como las resinas por ejemplo la colestiramina y el colestipol; y (iii) bloqueando la absorción intestinal del colesterol por inhibidores selectivos de la absorción del colesterol. Los agentes elevadores de la lipoproteína de alta densidad (HDL) tales como los análogos del ácido nicotínico y fibratos también han sido empleados.

- 20 Compuestos que poseen tal actividad inhibidora de la absorción del colesterol han sido descritos, ver, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 93/02048, WO 94/17038, WO 95/08532, WO 95/26334, WO 95/35277, WO 96/16037, WO 96/19450, WO 97/16455, WO 02/50027, WO 02/50060, WO 02/50068, WO 02/50090, WO 02/66464, WO 04/000803, WO 04/000804, WO 04/000805, WO 04/01993, WO 04/010948, WO 04/043456, WO 04/043457, 25 WO 04/081002, WO 05/000353, WO 05/021495, WO 05/021497, WO 05/033100, US 5756470, US 5767115, US 20040180860, US20040180861 y US RE37721.

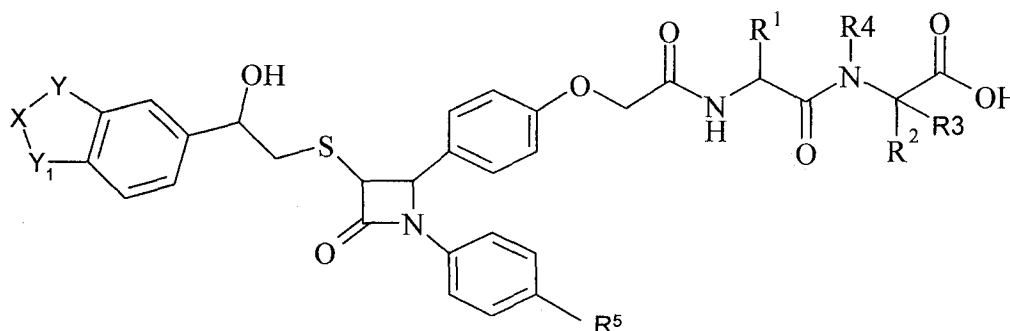
- La presente invención se basa en el descubrimiento de que algunos derivados de la 2-azetidinona sorprendentemente inhiben la absorción del colesterol. Esas propiedades se espera que sean de valor en el tratamiento de enfermedades asociadas con condiciones hiperlipídicas. Los compuestos de la presente invención no están descritos en ninguna de las anteriores solicitudes y hemos encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención poseen perfiles metabólicos y toxicológicos eficaces beneficiosos que los hacen particularmente adecuados para la administración *in vivo* a un animal de sangre
- 30

caliente, tal como el hombre. En particular, ciertos compuestos de la presente invención tienen un bajo grado de absorción en comparación con los compuestos del arte anterior mientras conservan al mismo tiempo su capacidad de inhibir la absorción del colesterol.

Correspondientemente se proporciona un compuesto de fórmula (I):

5

Un compuesto de fórmula (I):



10

Donde:

$X = -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH_2CH_2CH_2-;$

15 $R^1 = H, C_{1-6}$ alquil, C_{3-6} cicloalquil o aril;

R^2 y R^3 es hidrógeno, un aril, C_{3-6} cicloalquil o C_{1-6} alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más hidroxí, amino, guanidino, carbamoil, carboxi, C_{1-6} alcoxi, $(C_{1-4}$ alquil) $_3$ Si, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$, donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquil o aril; y donde cualquier grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, ciano, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alcoxi o;

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil, o aril C_{1-6} alquil;

donde R^3 y R^2 pueden formar un anillo con 3-7 átomos de carbono y donde R^4 y R^2 pueden formar un anillo con 2-6 átomos de carbono;

R^5 es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxí, carboxi, carbamoil, sulfamoil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcanoil, C_{1-6} alcanoiloxi, $N-(C_{1-6}$ alquil)amino, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alcanoilamino, $N-(C_{1-6}$ alquil)carbamoil, $N,N-(C_{1-6}$ alquil) $_2$ carbamoil, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde

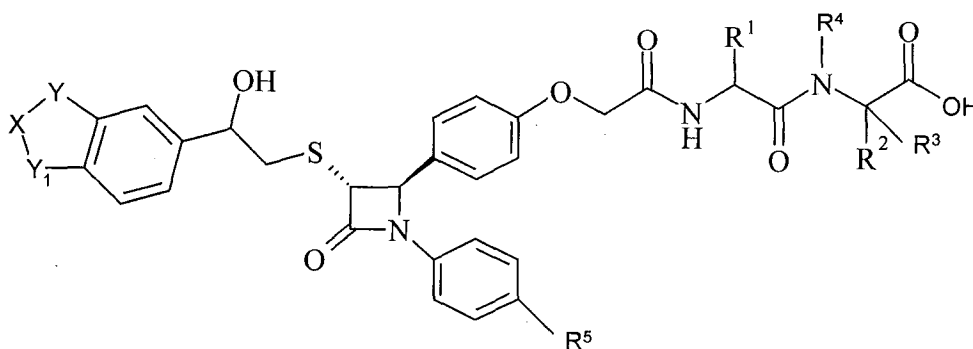
25

120 976

a es 0 a 2, C₁₋₆alcoxicarbonil, N-(C₁₋₆alquil)sulfamoil y N,N-(C₁₋₆alquil)₂sulfamoil; y donde n es 0, 1, 2 ó 3.

De acuerdo a las realizaciones de la invención X puede ser -CH₂-, -CH₂ CH₂-, o -CH₂ CH₂ CH₂-.
5 CH₂-.

Adicionalmente la invención proporciona un compuesto de fórmula (I2):



10

(I2)

Los sustituyentes en el compuesto de acuerdo a la fórmula (I2) son los mismos que para el compuesto de acuerdo a la fórmula (I) como fue descrito anteriormente.

15

De acuerdo a una realización de la invención R¹ es hidrógeno;

R² y R³ son hidrógeno o un C₁₋₆alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C₁₋₆alquil es sustituido por C₃₋₆cicloalquil, aril o amino; y

R⁴ es hidrógeno.

20

De acuerdo a una realización de la invención R¹ es hidrógeno;

R² y R³ son hidrógeno o un C₁₋₆alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C₁₋₆alquil es sustituido por C₃₋₆cicloalquil;

R⁴ es hidrógeno.

25

De acuerdo a una realización de la invención, R² es hidrógeno y R³ es *tert*-butil.

121 117

De acuerdo a una realización de la invención, R^2 es hidrógeno y R^3 es metil; donde dicho metil es sustituido por ciclohexil.

De acuerdo a una realización de la invención, R^5 es seleccionado de cloro y fluoro.

5

Esta invención adicionalmente proporciona un compuesto seleccionado de:

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-lisina;

10 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-b,b-dimetil-D-fenilalanina; y

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclohexil-D-alanina amoniato.

- 15 En esta descripción el término "alquil" incluye a los grupos alquilo de cadena recta y ramificada pero las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena recta. Por ejemplo, " C_{1-6} alquil" y " C_{1-4} alquil" incluyen propilo, isopropilo y *t*-butilo. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales como "propilo" son específicas solamente para la versión de cadena recta y las referencias a
- 20 grupos alquilo individuales de cadena ramificada como 'isopropilo' son específicas solamente para la versión de cadena ramificada. Una convención similar se aplica a los otros radicales, por ejemplo el "fenil C_{1-6} alquil" incluiría bencilo, 1-feniletíl y 2-feniletíl. El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo e iodo.

Cuando los sustituyentes opcionales son seleccionados de "uno o más" grupos debe

25 entenderse que esta definición incluye a todos los sustituyentes que son seleccionados de entre uno de los grupos específicos o los sustituyentes que son seleccionados de entre dos o más de los grupos específicos.

El término "aril" se refiere a un anillo mono o bicíclico aromático de 4-10 miembros que contiene 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o

30 azufre. Ejemplos de arilos incluyen fenil, pirrolil, furanil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, piridil, isoxazolil, oxazolil, 1,2,4-oxadiazolil, isotiazolil, tiazolil, 1,2,4-triazolil, tienil, naftil, benzofuranil, bencimidazolil, benztienil, benzotiazolil, bencisotiazolil, benzoxazolil, bencisoxazolil, 1,3-benzodioxolil, indolil, piridoimidazolil,

172
178

pirimidoimidazolil, quinolil, isoquinolil, quinoxalinil, quinazolinil, ftalazinil, cinnolinil y naftiridinil. En particular "aril" se refiere a fenil, tienil, piridil, imidazolil o indolil. El término "aril" incluye tanto anillos aromáticos sustituidos como no sustituidos.

Ejemplos de "C₁₋₆alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alquilS
5 (O)_a donde a es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, mesil y etilsulfonil. Ejemplos de "N-(C₁₋₆alquil)amino" incluyen metilamino y etilamino. Ejemplos de "N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino" incluyen di-N-metilamino, di-(N-etil)amino y N-etil-N-metilamino. "C₃₋₆cicloalquil" se refiere a ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención, o de
10 otros compuestos descritos aquí, es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la invención que es lo suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maleico o acetato. Además una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es lo
15 suficientemente ácida como una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o de potasio, una sal de metal de tierra alcalina, por ejemplo, una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris (2-hidroxietyl) amina.

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

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I), u otros compuestos aquí
25 descritos, que contiene el grupo hidroxil o carboxil es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol madre. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxil incluyen los C₁₋₆alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetil, los C₁₋₆alcanoiloximetil ésteres por ejemplo pivaloiloximetil, ftalidil ésteres, los C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquil ésteres por ejemplo
30 1-ciclohexilcarboniloxietil; los 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; y los C₁₋₆alcoxycarboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarboniloxietil y se pueden formar en cualquier grupo carboxil en los compuestos de esta invención.

127 119

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I), u otros compuestos aquí descritos, que contiene un grupo hidroxil incluye ésteres inorgánicos tales como fosfato ésteres y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxil madre. Ejemplos de α -
5 aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxi. Una selección del éster hidrolizable *in vivo* que forma grupos para hidroxil incluye alcanilo, benzoilo, fenilacetil y benzoilo y fenilacetil sustituidos, alcocarbonil (para dar alquil carbonato ésteres), dialquilcarbamoil y *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoil (para dar carbamatos), dialquilaminoacetil y carboxiacetil. Ejemplos de sustituyentes en benzoilo incluyen morfolino
10 y piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoilo.

Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I), u otros compuestos aquí descritos, que contiene un grupo carboxil es, por ejemplo, un *N*-
C₁₋₆alquil o *N,N*-di-C₁₋₆alquil amida tal como *N*-metilo, *N*-etilo, *N*-propilo, *N,N*-dimetil,
15 *N*-etil-*N*-metil o *N,N*-dietil amida.

Algunos compuestos de fórmula (I) pueden tener centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que la invención abarca todos tales isómeros geométricos y diastereoisómeros ópticos que poseen actividad inhibidora de la absorción del colesterol.

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

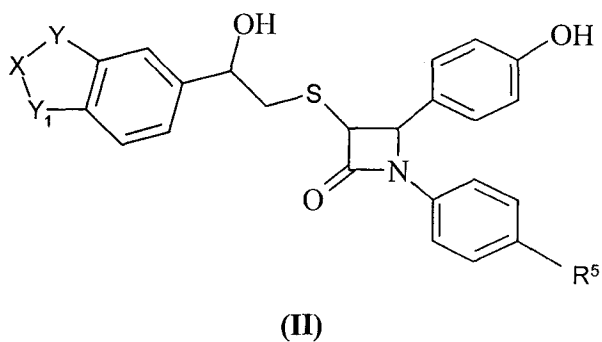
También debe entenderse que determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de solvato así como de no solvato tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención abarca todas esas formas de solvato que poseen actividad
25 inhibidora de la absorción del colesterol.

Los aspectos preferidos de la invención son aquellos que se relacionan con el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

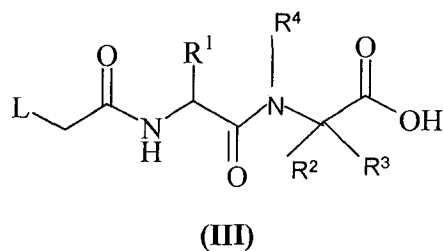
30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo cuyo proceso (donde los grupos variables son, salvo indicación en contrario, tal como es definido en la fórmula (I)) se compone de:

126

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

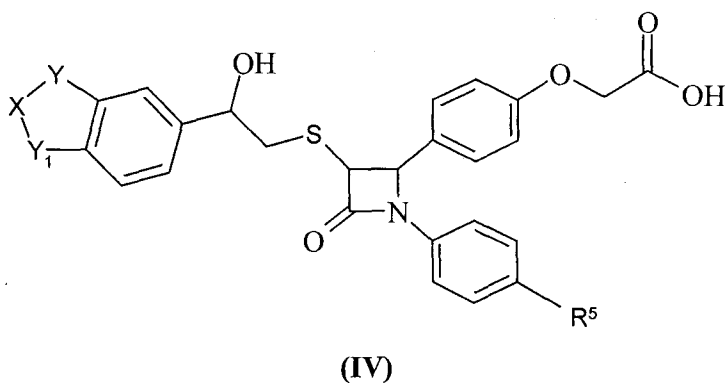


con un compuesto de fórmula (III):

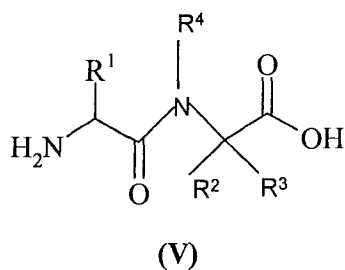


donde L es un grupo desplazable

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

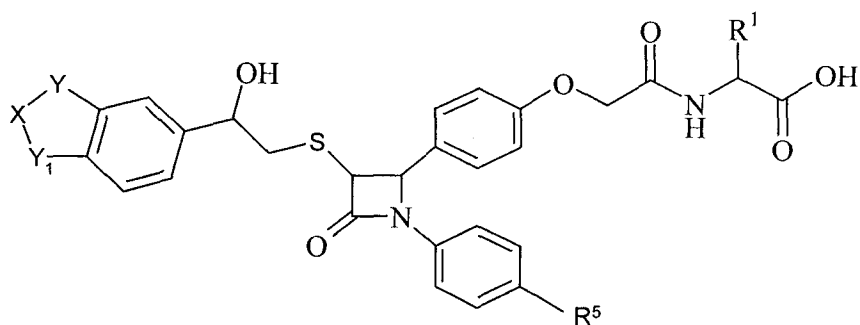


o un derivado activado del mismo; con una amina de fórmula (V):



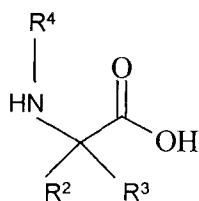
Proceso 3): reaccionar un ácido de fórmula (VI):

~~XX~~ 121



(VI)

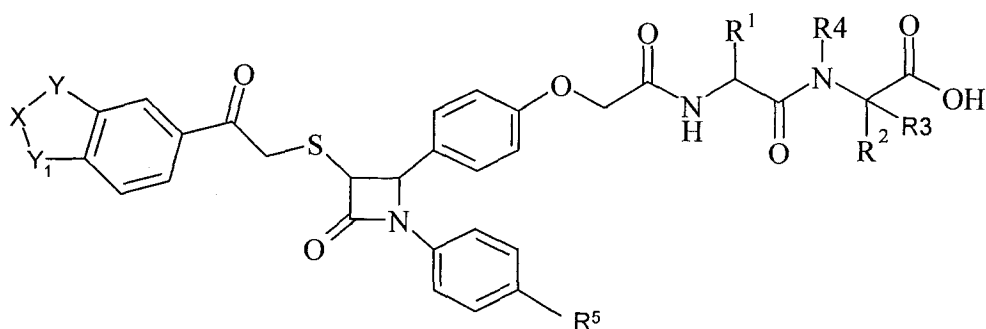
o un derivado activado del mismo, con una amina de fórmula (VII):



(VII)

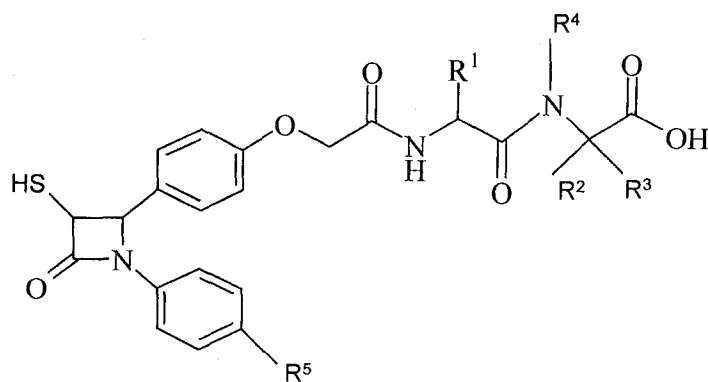
5

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



(VIII)

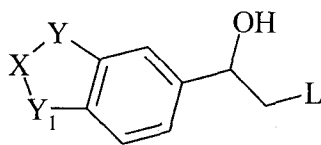
10 Proceso 5): reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

24/122

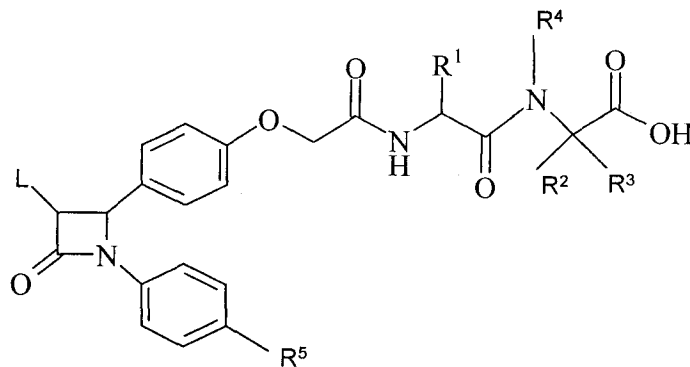
con un compuesto de fórmula (X):



(X)

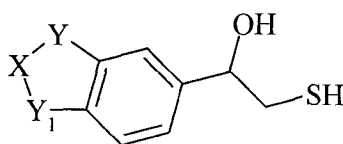
donde L es un grupo desplazable;

5 *Proceso 6*): reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

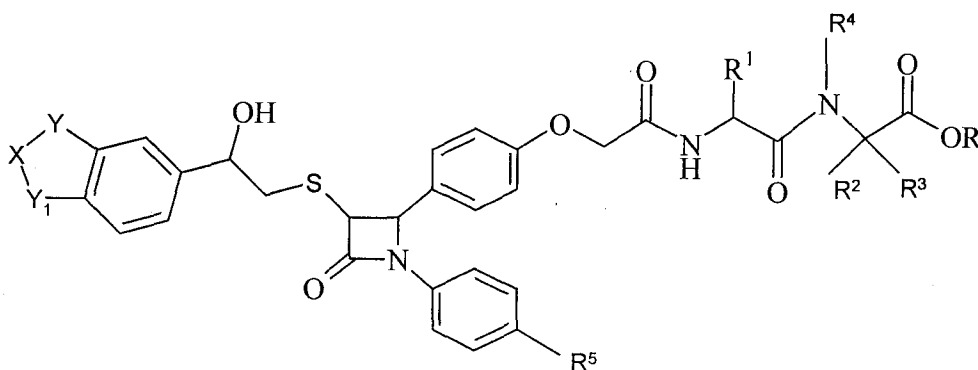
donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

10

Proceso 7): Desesterificar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

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

y, posteriormente, de ser necesario o conveniente:

123

- i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- ii) eliminar cualquier grupo de protección;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco; o
- iv) separar dos o más enantiómeros.

5 L es un grupo desplazable, los valores adecuados para L son por ejemplo, un halógeno o grupo sulfonyloxi, por ejemplo, un cloro, bromo, metanosulfonyloxi o grupo tolueno-4-sulfonyloxi.

C(O)OR es un grupo éster, los valores adecuados para C(O)OR son metoxycarbonil, etoxycarbonil, *t*-butoxycarbonil y benciloxy-carbonil.

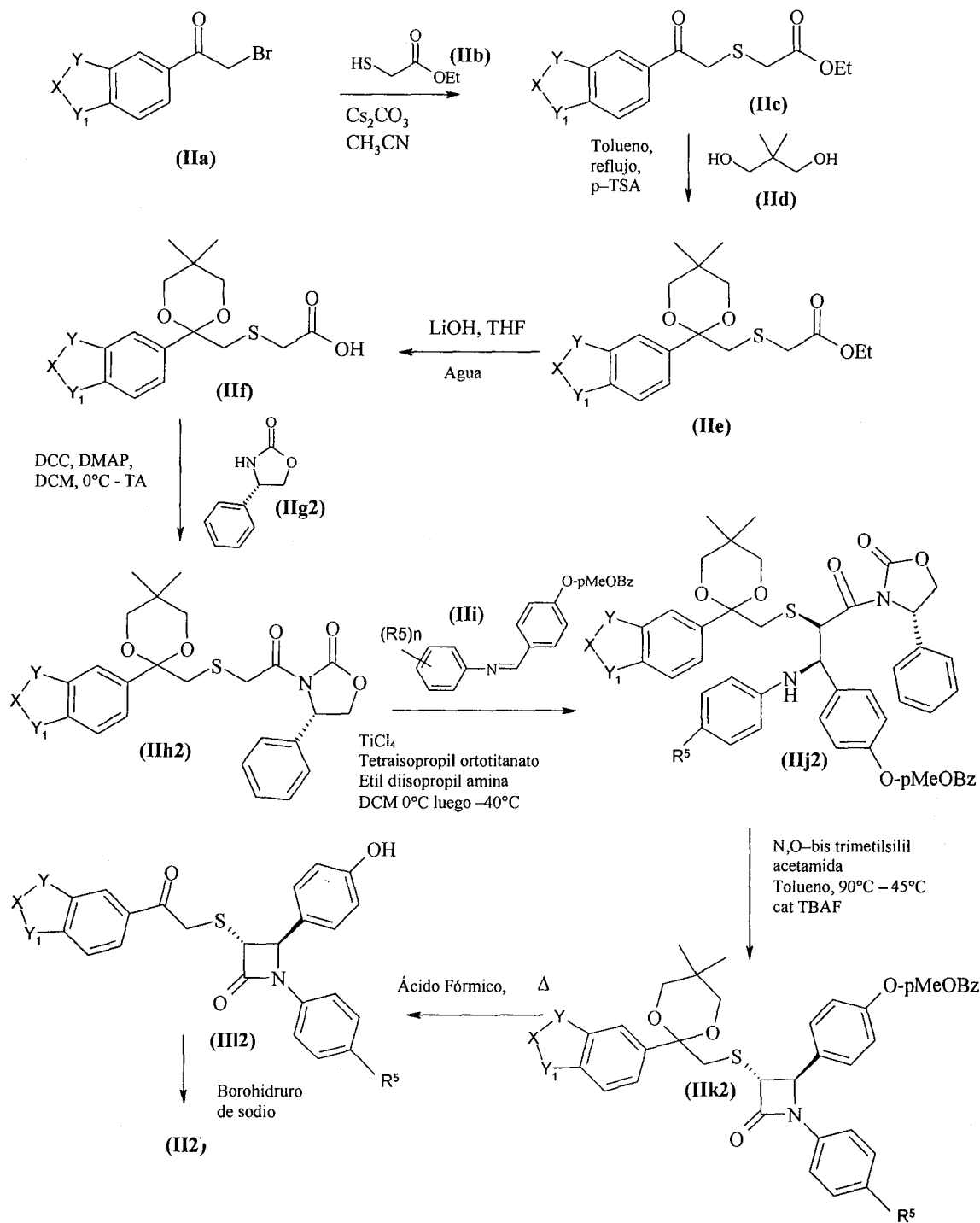
10 Los materiales de partida usados en la presente invención pueden ser preparados por modificaciones de las rutas descritas en EP 0 792 264 B1. Alternativamente, pueden ser preparados por las siguientes reacciones.

Proceso 1): Alcoholes de fórmula (II) pueden ser reaccionados con compuestos de fórmula (III) en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica tal como el carbonato de

15 sodio, o una base orgánica, tal como la base de Hunig, en presencia de un solvente adecuado como acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a la de reflujo, de preferencia a o cerca de la de reflujo.

Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema:

224



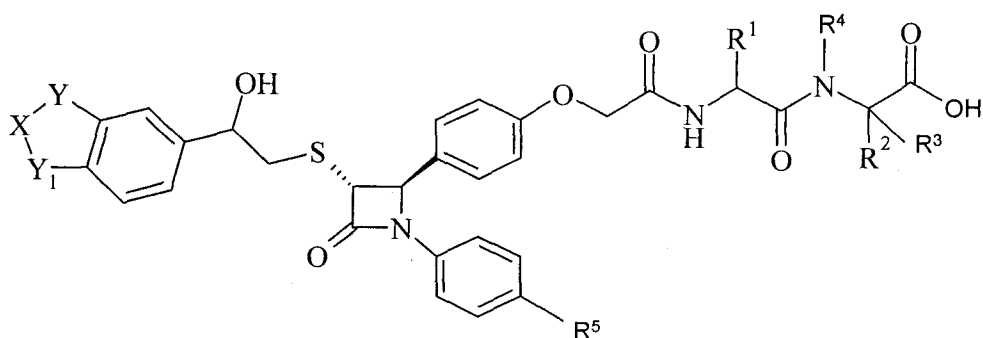
Esquema 1

donde pMeOBz es para metoxi bencil.

~~125~~ 125

Los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IIg) y (III) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o son preparados por los procesos estándares conocidos en el arte.

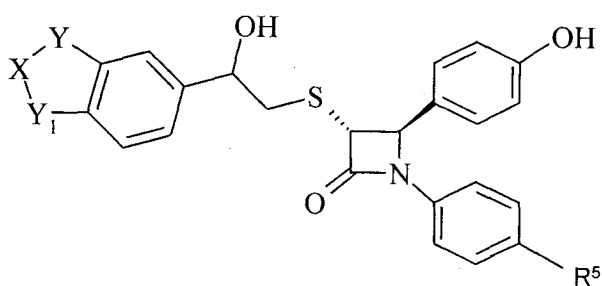
Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de
5 un compuesto de fórmula (I2)



(I2)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo
10 cuyo proceso (donde los grupos variables son, salvo indicación en contrario, tal como se define en la fórmula (I)) se compone de:

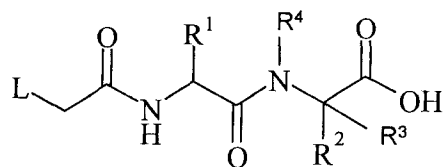
Proceso 1) reaccionar un compuesto de fórmula (II2):



(II2)

15

con un compuesto de fórmula (III):



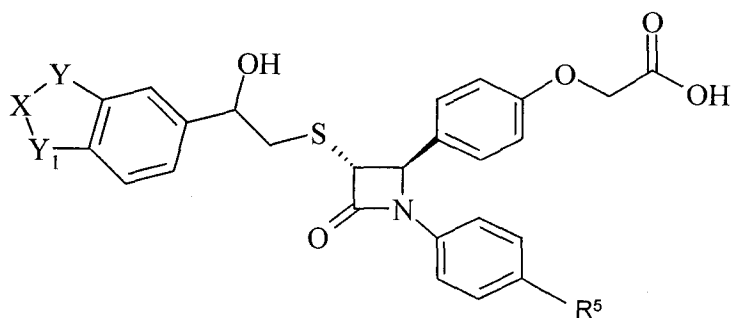
(III)

donde L es un grupo desplazable;

20

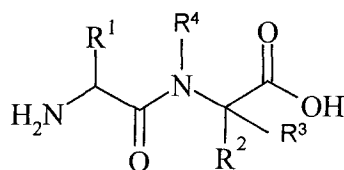
~~125~~ 126

Proceso 2) reaccionar un ácido de fórmula (IV2):



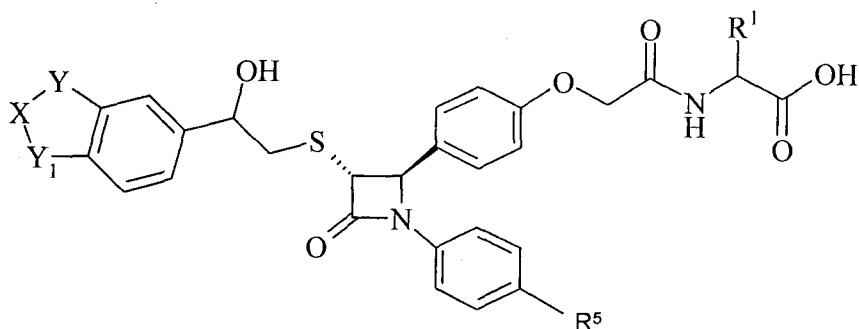
(IV2)

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



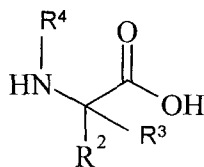
(V)

Proceso 3): reaccionar un ácido de fórmula (VI2):



(VI2)

o un derivado activado del mismo, con una amina de fórmula (VII):

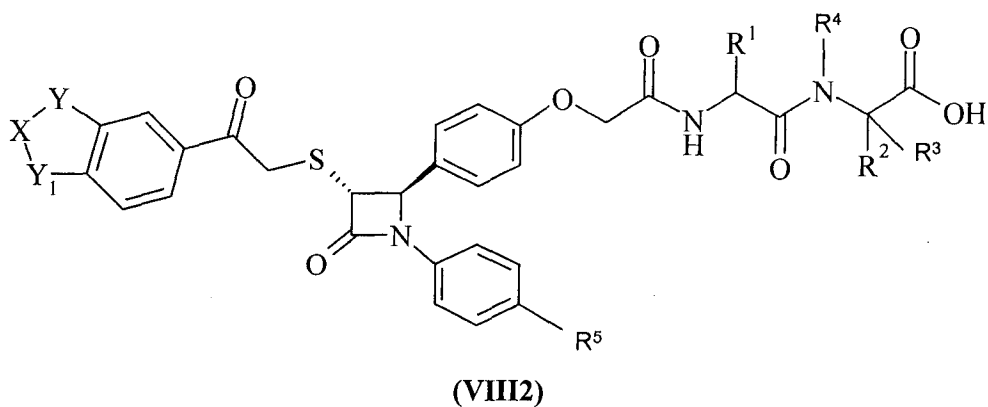


(VII)

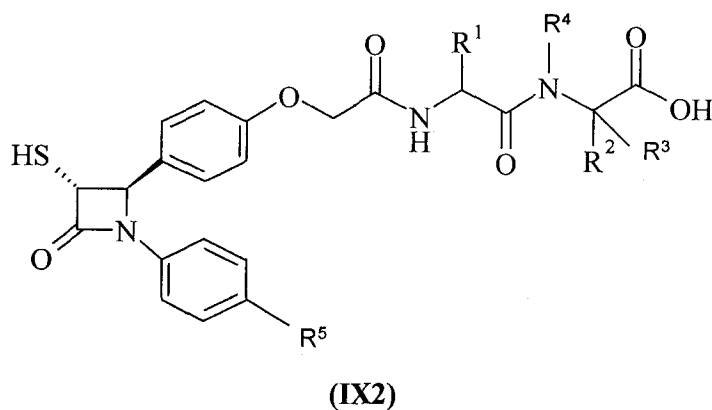
Proceso 4): reducir un compuesto de fórmula (VIII2):

157

127

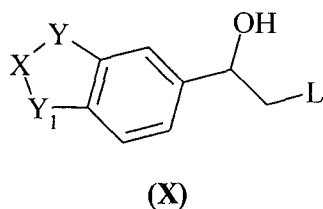


Proceso 5): reaccionar un compuesto de fórmula (IX2):



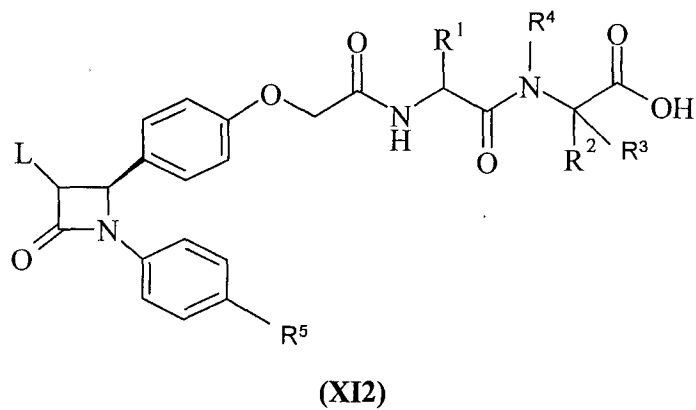
5

con un compuesto de fórmula (X):



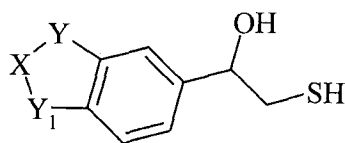
10 donde L es un grupo desplazable;

Proceso 6): reaccionar un compuesto de fórmula (XI2):



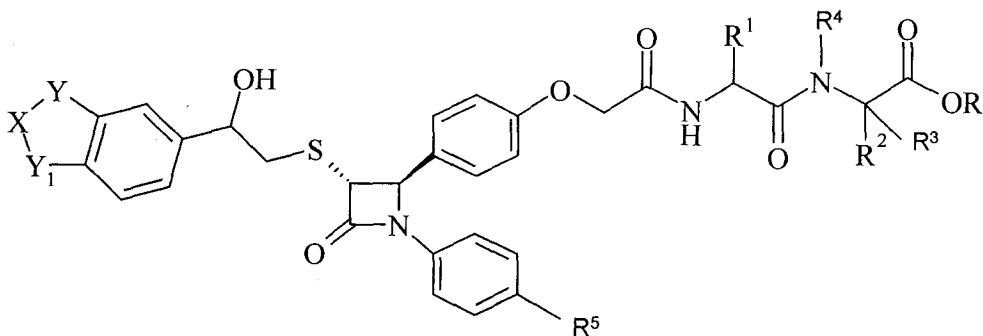
~~128~~ 128

donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

5 *Proceso 7*): Desesterificar un compuesto de fórmula (XIII2)



(XIII2)

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

10 y, posteriormente, de ser necesario o conveniente:

- i) convertir un compuesto de fórmula (I2) en otro compuesto de fórmula (I2);
- ii) eliminar cualquier grupo de protección;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco; o
- iv) separar dos o más enantiómeros.

15 L es un grupo desplazable, los valores adecuados de L son por ejemplo, un halógeno o grupo sulfonilo, por ejemplo, un cloro, bromo, metanosulfonilo o grupo tolueno-4-sulfonilo.

C(O)OR es un grupo éster, los valores adecuados para C(O)OR son metoxicarbonil, etoxicarbonil, *t*-butoxicarbonil y benciloxicarbonil.

20 Los materiales de partida usados en la presente invención pueden ser preparados por modificaciones de las rutas descritas en EP 0 792 264 B1. Alternativamente, pueden ser preparados por las siguientes reacciones.

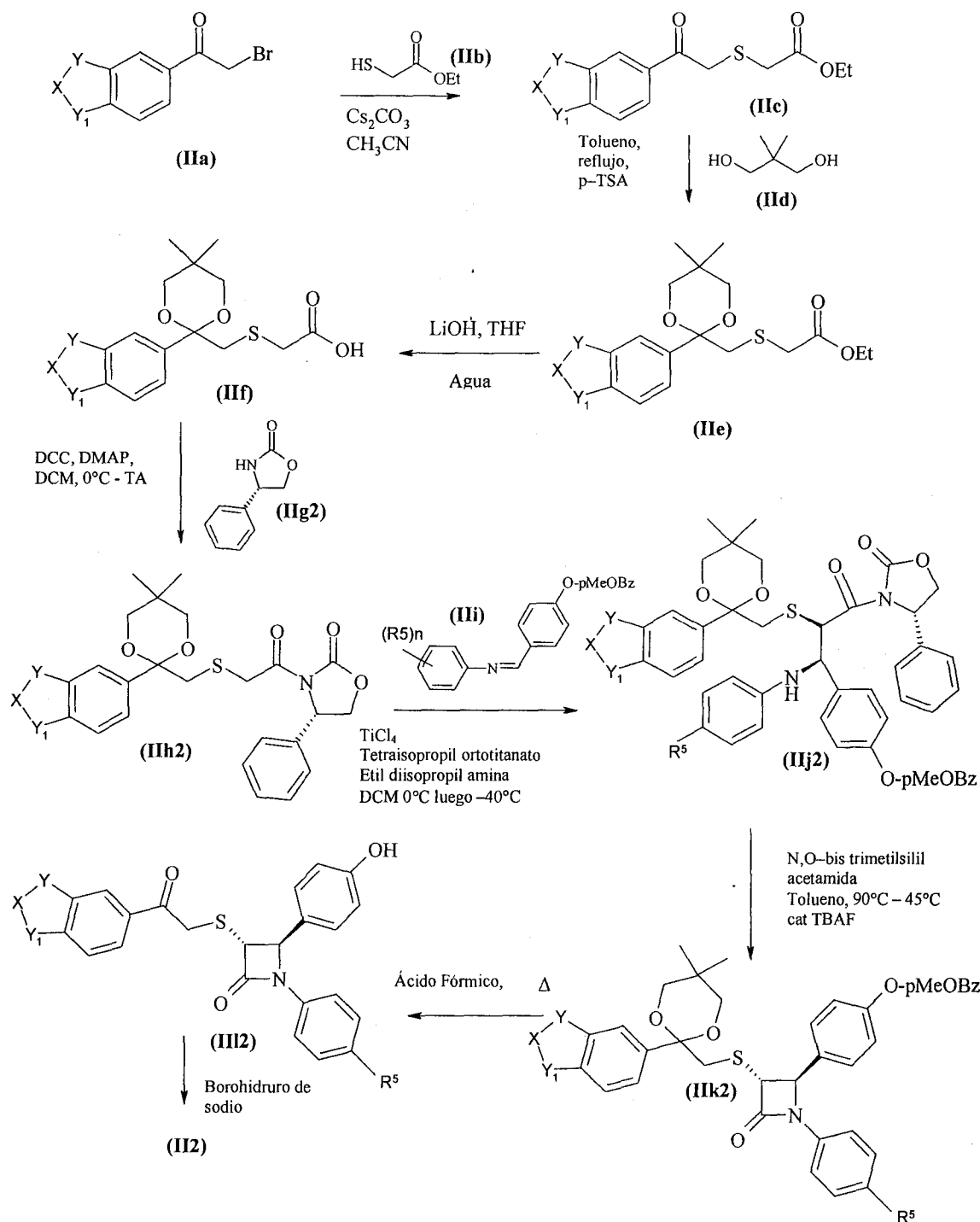
Proceso 1): Alcoholes de fórmula (II2) pueden ser reaccionados con compuestos de fórmula (III) en presencia de una base, por ejemplo, una base inorgánica como el carbonato de sodio,

25 o una base orgánica, como la base de Hunig, en presencia de un solvente adecuado tal como

929

acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a la de reflujo, preferiblemente a o cerca de la de reflujo.

Los compuestos de fórmula (II2) pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema:



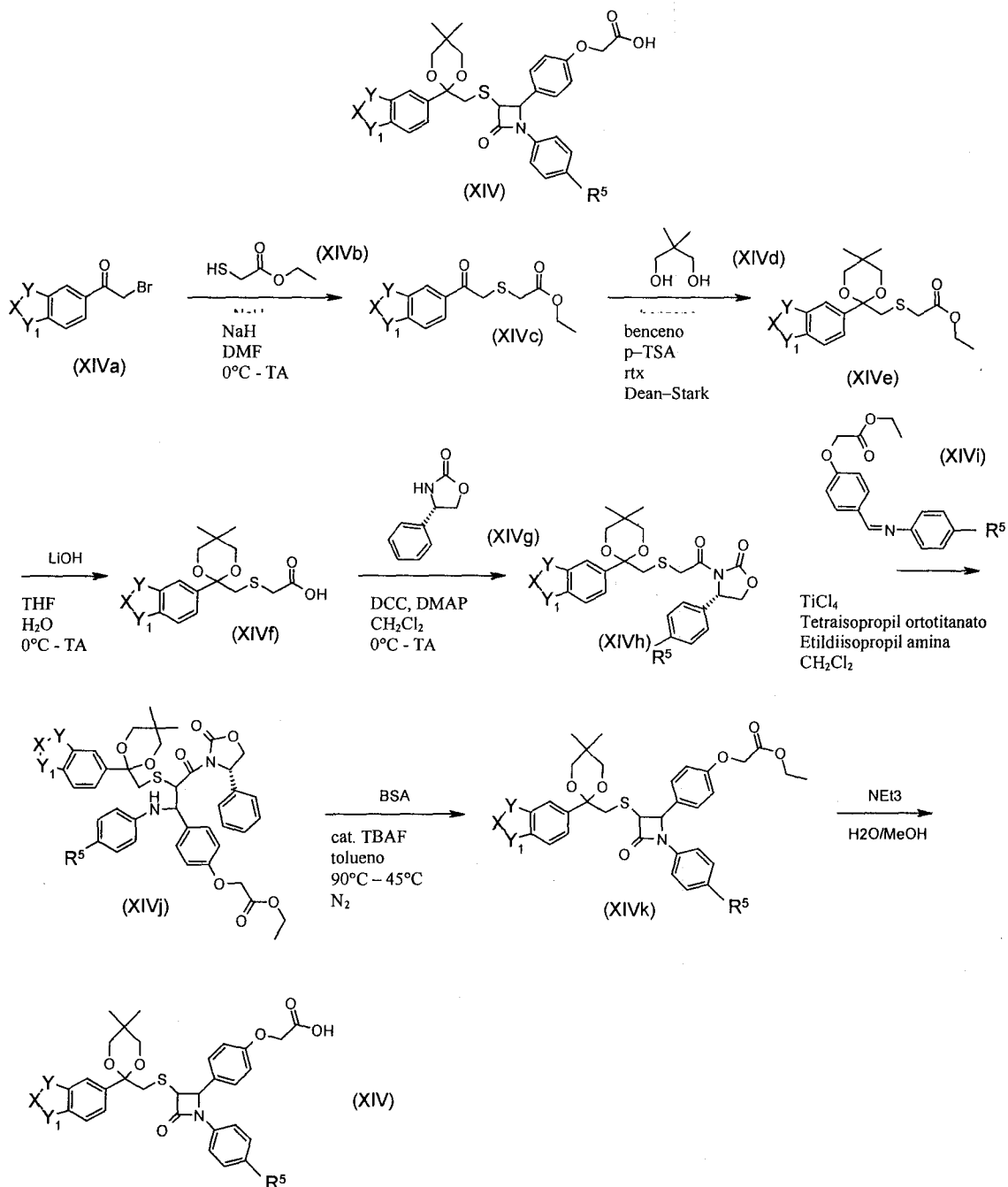
~~177~~ 130

donde pMeOBz es para metoxi bencil.

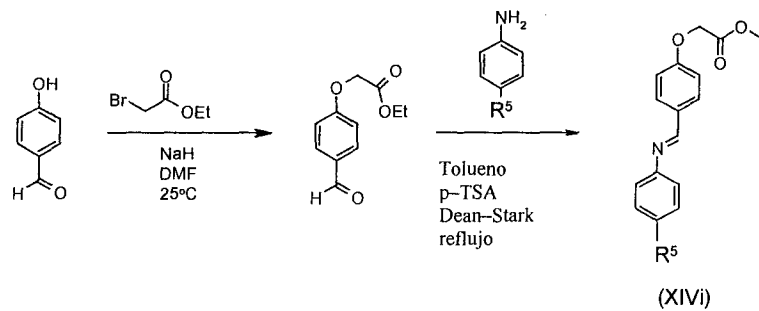
Los compuestos de fórmula (IIb), (IIc), (IIg2) y (III2) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o son preparados por los procesos estándares conocidos en el arte.

- 5 Un compuesto de fórmula (V) puede ser también reaccionado con un compuesto de fórmula (XIV).

141 137



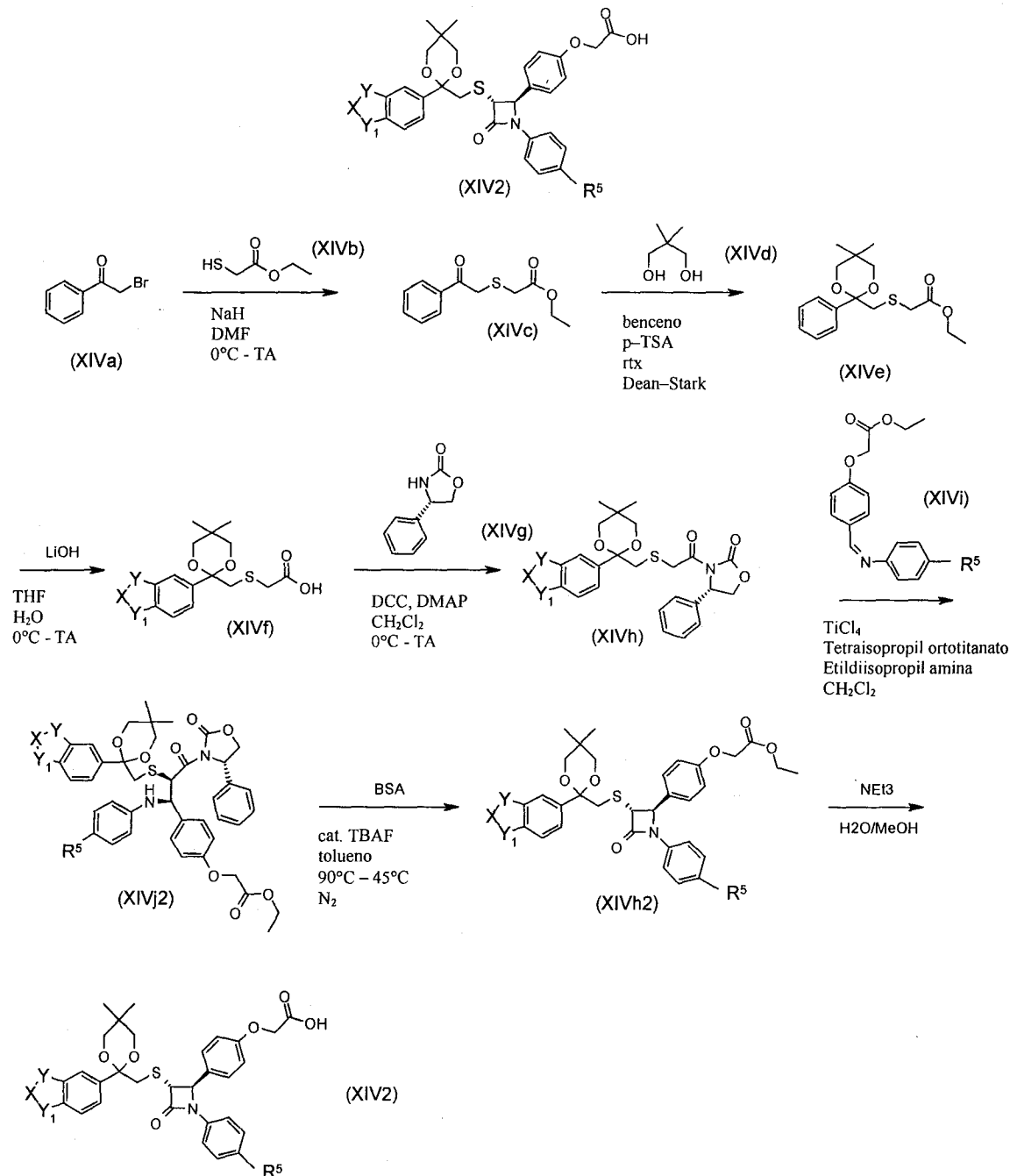
Compuestos de fórmula XIVi pueden ser preparados por la siguiente ruta:



132

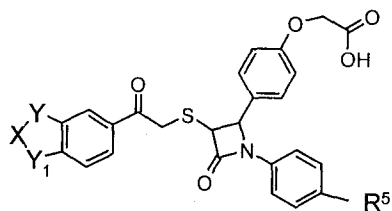
Un compuesto de fórmula (III2) puede también ser reaccionado con un compuesto de fórmula (XIV2).

Los compuestos de formula (XIV2) pueden ser preparados de acuerdo a la siguiente ruta:



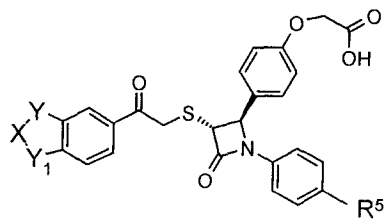
Un compuesto de fórmula (XV) puede ser reducido a un compuesto de fórmula (IV) o un compuesto de fórmula (XV) puede ser reaccionado con un compuesto de fórmula (V):

~~137~~ 133



(XV)

Un compuesto de fórmula (XV2) puede ser reducido a un compuesto de fórmula (IV2) o un compuesto de fórmula (XV2) puede ser reaccionado con un compuesto de fórmula (V)

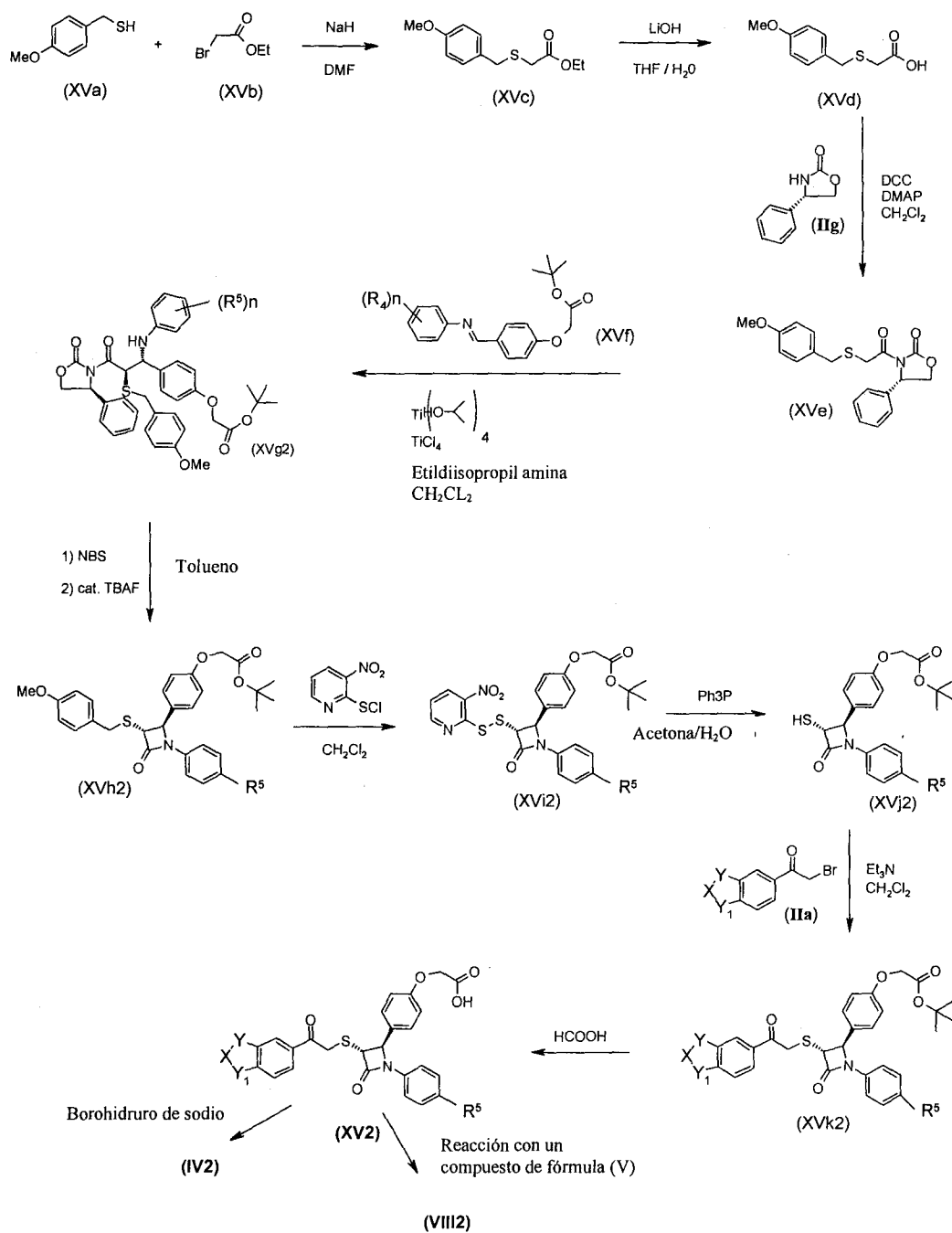


(XV2)

5

Los compuestos de fórmula (XV2) pueden ser preparados de acuerdo a la siguiente ruta:

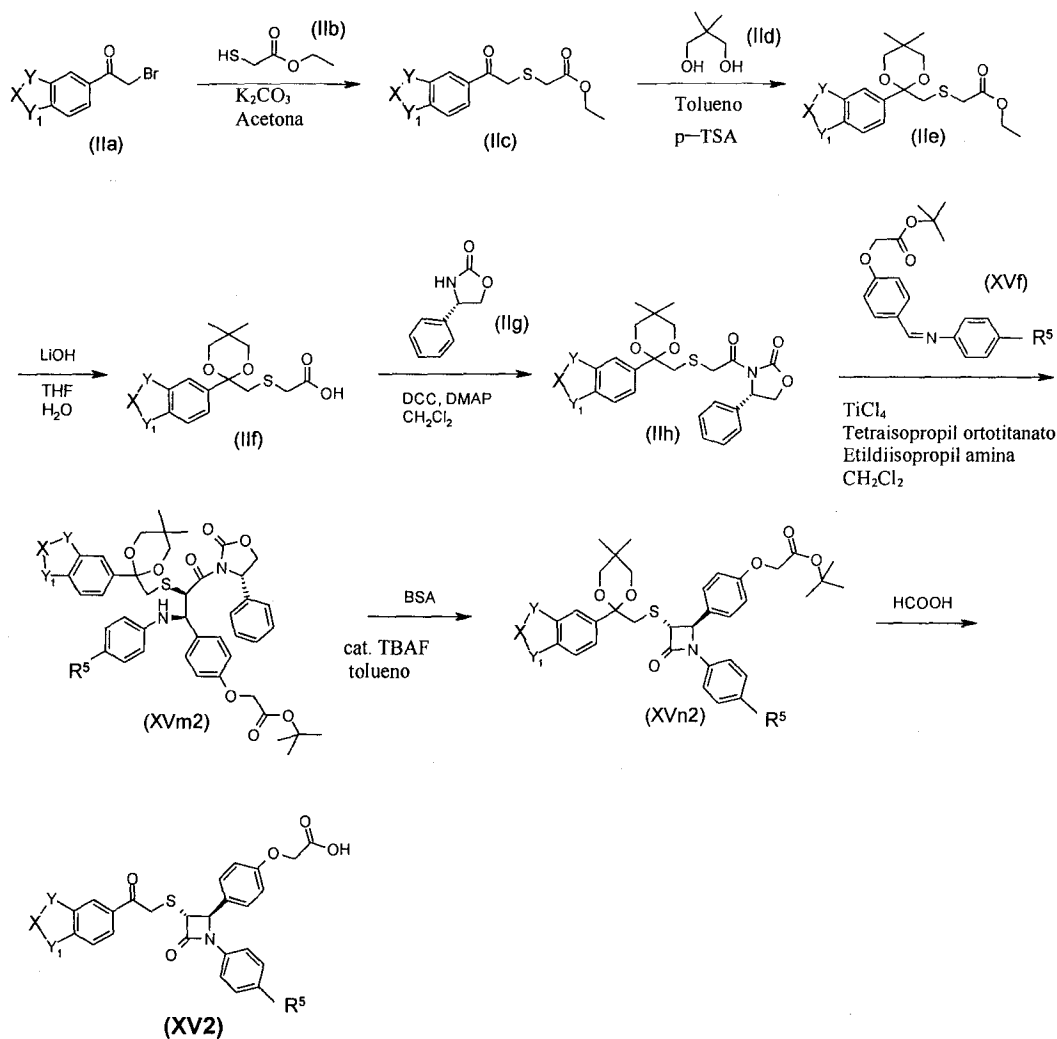
139



5 Los pasos en este esquema no están restringidos a los reactivos, condiciones o grupos de protección mencionados.

Los compuestos de fórmula (XV2) pueden ser preparados de acuerdo al siguiente esquema:

135



Los pasos en este esquema no están restringidos a los reactivos, condiciones o grupos de 5 protección mencionados.

Para ambas XIV y (XV), y de manera análoga para XIV2 y (XV2), se aplica lo siguiente:

Proceso 2) y Proceso 3): Los ácidos y las aminas se pueden acoplar en presencia de un 10 reactivo de acoplamiento adecuado. Los reactivos de acoplamiento de péptidos estándares conocidos en el arte pueden ser empleados como reactivos de acoplamiento adecuados, por ejemplo carbonildiimidazol y diciclohexil carbodiimida, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, opcionalmente en presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas tal como 2,6-lutidina

o 2,6-di-*tert*-butilpiridina. Solventes adecuados incluyen la dimetilacetamida, el diclorometano, el benceno, el tetrahidrofurano y la dimetilformamida. La reacción de acoplamiento puede ser realizada convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

- 5 Derivados del ácido activado adecuados incluyen los haluros de ácido, por ejemplo cloruros de ácido, ésteres activos, por ejemplo pentafluorofenil ésteres. La reacción de estos tipos de compuestos con aminas es bien conocida en el arte, por ejemplo, pueden ser reaccionados en presencia de una base, tal como aquellos antes descritos, y en un solvente adecuado, tal como aquellos antes descritos. La reacción puede ser realizada
- 10 convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

Los ácidos de fórmula (IV) y (VI) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (II) reaccionándolos con la cadena lateral adecuada, opcionalmente protegida, usando las condiciones del *Proceso 1*). Alternativamente, los ácidos de fórmula (IV) y (VI) pueden ser preparados por una modificación del *Esquema 1*.

- 15 Las aminas de fórmula (V) y (VII) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o son preparados por los procesos estándares conocidos en el arte. *Proceso 4*): La reducción de los compuestos de fórmula (VIII) pudiera ser realizada con un reactivo hidruro tal como borohidruro de sodio en un solvente tal como el metanol a temperaturas adecuadas entre -20-40°C.

- 20 Los compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (III), desprotegiendo el grupo bencilo y realizando el *Proceso 1*. Alternativamente el compuesto (IIIk) podría ser desbencilado, el *Proceso 1* pudiera ser realizado y el compuesto resultante desprotegido para revelar la cetona.

- Proceso 5*) y *Proceso 6*): estos compuestos pueden ser reaccionados juntos en presencia de
- 25 una base, por ejemplo, una base inorgánica como el carbonato de sodio, o de una base orgánica, tal como la base de Hunig, en presencia de un solvente adecuado tal como el acetonitrilo, el diclorometano o el tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a la de reflujo, de preferencia a o cerca de la de reflujo.

- Los compuestos de fórmula (IX) y (XI) pueden ser preparados por una modificación
- 30 del *Esquema 1*.

Los compuestos de fórmula (X) y (XII) son compuestos comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura, o son preparados por los procesos estándares conocidos en el arte.

137

Proceso 7): Los ésteres de fórmula (XIII) pueden ser desprotegidos en condiciones estándares como las que se describen a continuación, por ejemplo, un metil o etil éster pueden ser desprotegidos con hidróxido de sodio en metanol a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XIII) pueden ser preparados por una modificación de
5 cualquiera de los procesos aquí descritos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

Será apreciado que algunos de los diversos sustituyentes de anillos en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos por reacciones de sustitución aromáticas estándares o generados por modificaciones convencionales del grupo funcional ya sea antes o inmediatamente después de los procesos antes mencionados, y como tales están incluidos en
10 el aspecto del proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, la reducción de los sustituyentes, la alquilación de los sustituyentes y la oxidación de los sustituyentes. Las condiciones de la reacción y los reactivos para tales procedimientos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de
15 sustitución aromáticas incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un haluro de acilo y un ácido de Lewis (como el tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y el ácido de Lewis (tal como el tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo
20 halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, la hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel o el tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; la oxidación de alquiltio a alquilsulfinil o alquilsulfonil.

También será apreciado que en algunas de las reacciones aquí mencionadas puede ser
25 necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los casos en que la protección es necesaria o deseable y los métodos adecuados para la protección son conocidos por aquellos expertos en el arte. Los grupos de protección convencionales pueden ser usados de conformidad con la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999). De esta forma, si los reactivos incluyen
30 grupos tales como amino, carboxi o hidroxí puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones aquí mencionadas.

Un grupo de protección adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcocicarbonilo,

~~111~~ 130

por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo un grupo benciloxycarbonilo, o un aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriormente mencionados varían necesariamente con la selección del grupo de protección. De esta forma, 5 por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanilo o alcoxycarbonilo o un grupo aroilo puede ser eliminado por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcali, por ejemplo el hidróxido de sodio o litio. Alternativamente un grupo acilo tal como el grupo *t*-butoxycarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado, como el ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o el ácido 10 trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo, tal como un grupo benciloxycarbonilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón, o mediante el tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo el tris (trifluoroacetato) de boro. Un grupo de protección alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser eliminado mediante tratamiento con 15 una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

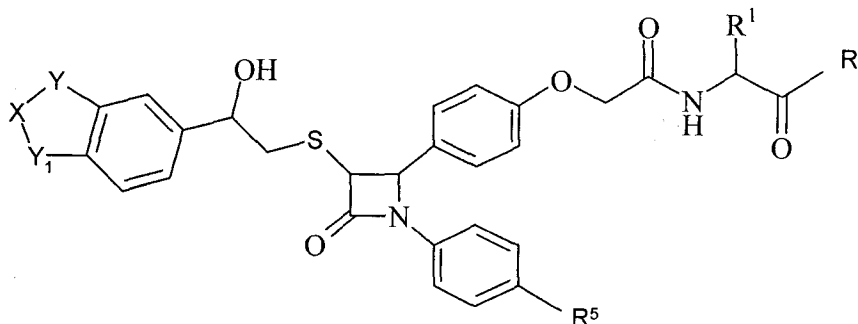
Un grupo de protección adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos de protección anteriormente mencionados variarán necesariamente con la selección del grupo de 20 protección. De esta forma, por ejemplo, un grupo acilo, como un alcanilo o un grupo aroilo pueden ser eliminados, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcali, por ejemplo el hidróxido de sodio o litio. Alternativamente un grupo arilmetilo tal como el grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

25 Un grupo de protección adecuado para un grupo carboxilo es, por ejemplo, un grupo de esterificación, por ejemplo, un metilo o un grupo etilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como el hidróxido de sodio, o por ejemplo, un grupo *t*-butilo que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético, o por ejemplo, un grupo bencilo 30 que puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los grupos de protección pueden ser eliminados en cualquier momento conveniente en la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte de la química.

139

La invención adicionalmente proporciona un compuesto de fórmula (XVI) o amidas o ésteres hidrolizables del mismo:

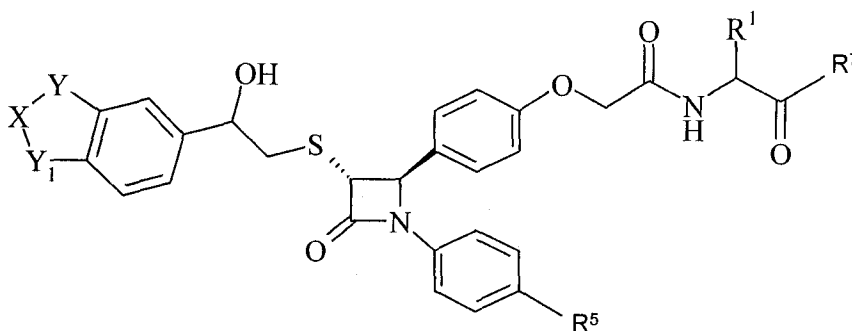


5

(XVI)

donde R^7 es un grupo hidroxilo o un grupo C_{1-4} alcoxi. R^1 , es como el definido anteriormente con respecto a la fórmula (I). Un compuesto de fórmula (XVI) puede ser un producto intermedio para la fórmula (I).

La invención adicionalmente proporciona un compuesto de fórmula (XVI2) o amidas o ésteres hidrolizables del mismo:



15

(XVI2)

donde R^7 es un grupo hidroxilo o un grupo C_{1-3} alcoxi. R^1 es como el definido anteriormente con respecto a la fórmula (I). Un compuesto de fórmula (XVI2) puede ser un producto intermedio para la fórmula (I2).

20 Como se ha expuesto aquí anteriormente los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora de la absorción del colesterol. Estas propiedades pueden ser evaluadas, usando las siguientes pruebas biológicas.

11/11/14
140

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

Ratones hembras C57BL/6 fueron mantenidos a dieta con comida ordinaria y alojados en jaulas individuales para recoger las heces. Los ratones estuvieron en ayunas durante 3 horas y luego alimentados con una sonda con el vehículo o el compuesto. Media hora más tarde los ratones fueron alimentados con sonda con el colesterol radiomarcado. Seis horas después de la alimentación con sonda del colesterol ^{14}C se tomaron muestras de sangre a través de la cola y el plasma fue preparado para determinar la cantidad de colesterol que fue absorbida. 24 horas después de la alimentación con sonda del colesterol ^{14}C a los ratones se les extrajo sangre y el plasma fue preparado para el análisis. Las heces fueron recogidas durante 24 horas para evaluar la eficiencia de la absorción.

Prueba *in vivo* de los inhibidores de la absorción del colesterol (B)

Ratones hembras C57BL/6 fueron mantenidos a dieta con comida ordinaria y alojados en jaulas individuales para recoger las heces. Los ratones estuvieron en ayunas durante 3 horas y luego alimentados con una sonda con el vehículo o el compuesto. De una a diez horas más tarde los ratones fueron alimentados con sonda con el colesterol radiomarcado. Seis horas después de la alimentación con sonda del colesterol ^{14}C se tomaron muestras de sangre a través de la cola y el plasma fue preparado para determinar la cantidad del colesterol que fue absorbida. 24 horas después de la alimentación con sonda del colesterol ^{14}C a los ratones se les extrajo sangre y el plasma fue preparado para ser analizado para radioactividad. Las heces fueron recogidas durante 24 horas para evaluar la eficiencia de la absorción.

Referencias

1. E. A. Kirk, G. L. Moe, M. T. Caldwell, J. Å. Lernmark, D. L. Wilson, R. C. LeBoeuf. Hyper- and hypo-responsiveness to dietary fat and cholesterol among inbred mice: searching for level and variability genes. J. Lipid Res. 1995 36:1522-1532.
- 25 2. C. P. Carter, P. N. Howles, D. Y. Hui. Genetic variation in cholesterol absorption efficiency among inbred strains of mice. J. Nutr. 1997 127:1344-1348.
3. C. D. Jolley, J. M. Dietschi, S. D. Turley. Genetic differences in cholesterol absorption in 129/Sv and C57BL/6 mice: effect on cholesterol responsiveness. Am. J. Fisiol. 1999 276:G1117-G1124.
- 30 La administración de 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ del Ejemplo 3 dio 59% de inhibición de la absorción del colesterol ^{14}C (procedimiento A). La administración de 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ del Ejemplo 4 dio 53% de inhibición de la absorción del colesterol ^{14}C (procedimiento A).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de la misma, como fue aquí definido anteriormente en asociación con un solvente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La composición puede estar en una forma adecuada para la administración por vía oral, por ejemplo, como una pastilla o cápsula, por inyección parenteral (incluidos intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como una pomada o crema o para administración por vía rectal como un supositorio.

10 En general las composiciones antes mencionadas pueden ser preparadas de manera convencional usando excipientes convencionales.

El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, será administrado normalmente a un animal de sangre caliente en una dosificación unitaria en el rango de aproximadamente 0.02-100 mg/kg, 15 preferiblemente 0.02-50 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Preferiblemente una dosis diaria en el rango de 1-50 mg/kg, particularmente 0.1-10 mg/kg es empleada. En otro aspecto una dosis diaria en el rango de 0.01-20 mg/kg es empleada. En uno de los aspectos de la invención la dosis diaria de un compuesto de fórmula (I) es menor o igual a 100 mg. Sin embargo, la dosis diaria será necesariamente variada 20 dependiendo del hospedero que es tratado, la ruta particular de administración, y de la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, la dosis óptima puede ser determinada por el profesional que está tratando a un determinado paciente. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula usualmente contendrá, por ejemplo 1-250 mg del ingrediente activo.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como fue aquí definido anteriormente para su uso en un método de tratamiento profiláctico o terapéutico de un animal de sangre caliente, como el hombre.

Hemos encontrado que los compuestos definidos en la presente invención, o una sal 30 farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de los mismos, son eficaces inhibidores de la absorción del colesterol, y en consecuencia tienen valor en el tratamiento de enfermedades asociadas con condiciones hiperlipidémicas.

142
942

De esta forma, de acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como es aquí definido anteriormente para su uso como un medicamento.

- 5 De acuerdo a otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como fue aquí definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para el uso en la producción de un efecto inhibidor de la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre.
- 10 De acuerdo a otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como fue aquí definido anteriormente en la producción de un efecto inhibidor de la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre.

Aquí, cuando la producción de un efecto inhibidor de la absorción del colesterol o un
15 efecto reductor del colesterol es expresado, esto se relaciona adecuadamente con el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre. Además se relaciona con el tratamiento de trastornos y condiciones dislipidémicas tal como la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hiperbetalipoproteinemia (LDL alto), la hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alto), la hiperquilomicronemia, la hipolipoproteinemia,
20 la hipercolesterolemia, la hiperlipoproteinemia y la hipoalfalipoproteinemia (HDL bajo) en un animal de sangre caliente, como el hombre. Además, se relaciona con el tratamiento de diferentes condiciones clínicas como la aterosclerosis, la arteriosclerosis, la arritmia, las condiciones hipertrombóticas, la disfunción vascular, la disfunción endotelial, la insuficiencia cardíaca, las enfermedades coronarias, las enfermedades cardiovasculares, el infarto del
25 miocardio, la angina de pecho, las enfermedades vasculares periféricas, la inflamación de los tejidos cardiovasculares como el corazón, las válvulas, la vasculatura, las arterias y las venas, los aneurismas, la estenosis, la reestenosis, las placas vasculares, las vetas de grasa vasculares, la infiltración de macrófagos, leucocitos y/o monocitos, el engrosamiento intimal, el adelgazamiento medial, la trombosis vascular y el trauma quirúrgico e infeccioso, el accidente
30 cerebrovascular y los ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, como el hombre. También se relaciona con el tratamiento de la aterosclerosis, las enfermedades coronarias, el infarto del miocardio, la angina de pecho, las enfermedades vasculares

143
143
143

periféricas, el accidente cerebrovascular y los ataques isquémicos transitorios en un animal de sangre caliente, como el hombre.

La producción de un efecto inhibidor de la absorción del colesterol o de un efecto reductor del colesterol también se relaciona con un método de tratamiento y/o prevención de las lesiones ateroscleróticas, un método de prevención de la ruptura de la placa y un método para promover la regresión de la lesión. Además, se relaciona con un método de inhibir la acumulación de monocitos-macrófagos en las lesiones ateroscleróticas, un método de inhibir la expresión de metaloproteinasas matriciales en lesiones ateroscleróticas, un método de inhibir la desestabilización de las lesiones ateroscleróticas, un método para prevenir la ruptura de la placa aterosclerótica y un método de tratamiento de la angina inestable.

La producción de un efecto inhibidor de la absorción del colesterol o de un efecto reductor del colesterol también se relaciona con un método de tratamiento de la sitosterolemia.

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo también pueden tener valor en el tratamiento o la prevención de la Enfermedad de Alzheimer (ver, por ejemplo WO 02/096415). Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la Enfermedad de Alzheimer.

20

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo también pueden tener valor en el tratamiento o la prevención de los tumores asociados al colesterol. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de los tumores asociados al colesterol.

25

Los compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo también pueden tener valor en el tratamiento o la prevención de la inflamación vascular (ver, por ejemplo WO 03/026644). Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de la inflamación vascular.

30

144

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una
5 sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

La actividad inhibidora de la absorción del colesterol aquí definida anteriormente puede ser aplicada como única terapia o puede implicar, en adición con un compuesto de la invención, una o más de otras sustancias y/o tratamientos. Ese tratamiento conjunto puede ser logrado por medio de la administración simultánea, secuencial o por separado de los
10 componentes individuales del tratamiento. De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona un producto farmacéutico que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, como fue aquí definido anteriormente y una sustancia inhibidora de la absorción del colesterol adicional, como fue aquí definida anteriormente y un agente hipolipidémico adicional para el
15 tratamiento conjunto de la hiperlipidemia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, pueden ser administrados en asociación con inhibidores de la biosíntesis del colesterol, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos.
20 Inhibidores de la biosíntesis del colesterol apropiados incluyen a los inhibidores de la HMG Co-A reductasa, los inhibidores de la síntesis del escualeno y los inhibidores de la escualeno epoxidasa. Inhibidores de la síntesis del escualeno apropiados son por ejemplo squalestatin 1, TAK 475 y los compuestos descritos en WO2005012284. Un inhibidor adecuado de la escualeno epoxidasa es NB-598.

25 En este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, puede administrarse en asociación con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo. Inhibidores de la HMG Co-A reductasa apropiados, sales farmacéuticamente aceptables,
30 solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos son las estatinas bien conocidas en el arte. Estatinas particulares son la fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, bervastatina, dalvastatina, mevastatina y rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de las mismas. Una

~~144~~ 145

estatina adicional particular es la pitavastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de la misma. Una estatina particular es la atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de la misma. Una estatina más particular es la sal de calcio de la atorvastatina.

- 5 Una estatina adicional particular es la rosuvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de la misma. Una estatina particular preferible es la sal de calcio de la rosuvastatina.

- Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.
- 10

- Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad efectiva de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.
- 15

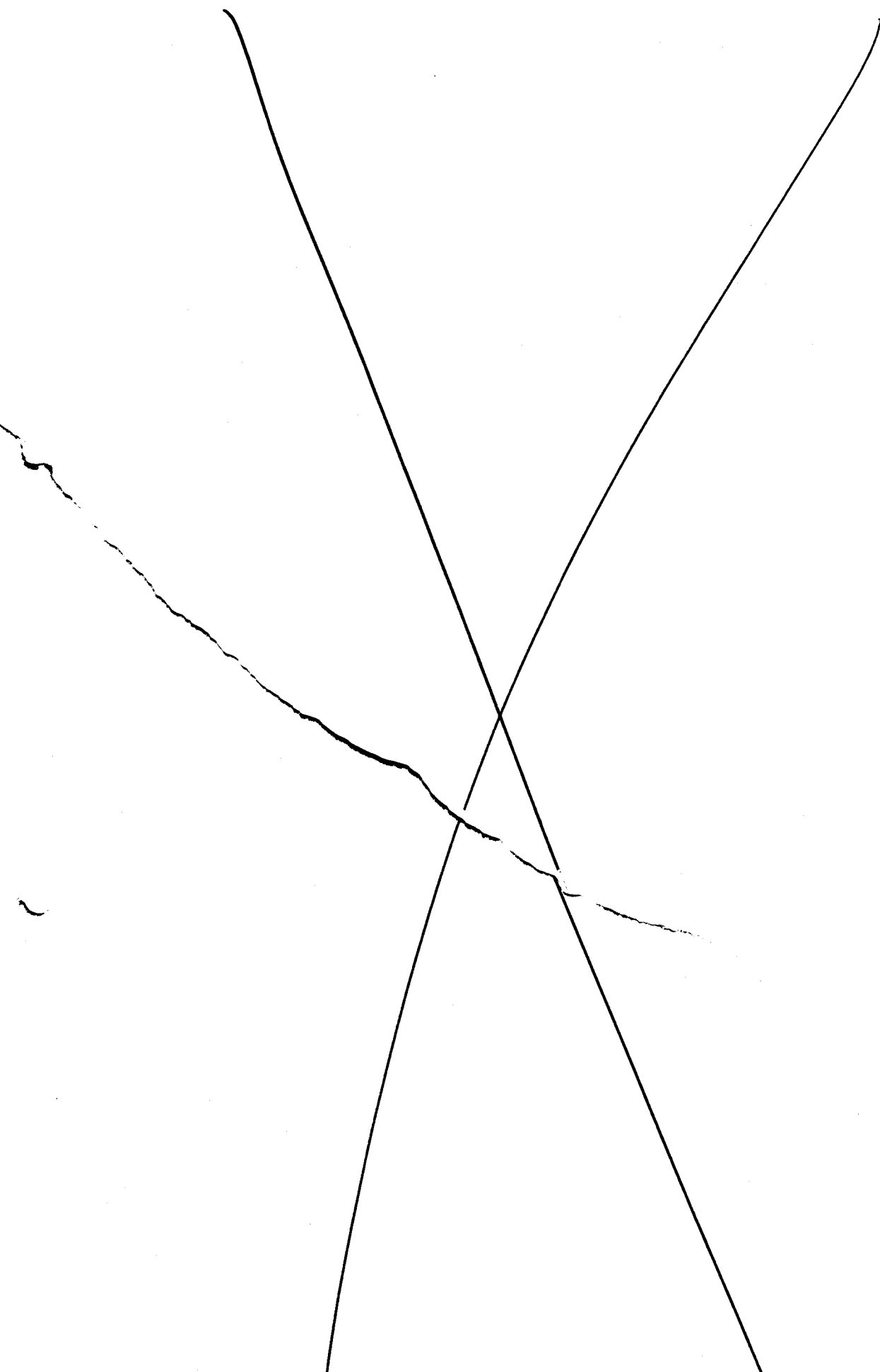
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20
- 25

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

- De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:
- 30

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;

170
146



Handwritten marks: a large 'X' and the number '157'.

b) un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria;
y

c) un medio de envase para contener dicha primera y segunda formas de dosificación.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;

10 b) un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria;
y

c) un medio de envase para contener dicha primera y segunda formas de dosificación.

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

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de
25 una cantidad efectiva de un inhibidor de la HMG Co-A reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento terapéutico.

De acuerdo con un otro aspecto adicional de la presente invención se proporciona un
30 tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo

257 148

farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de un inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, pueden ser administrados en asociación con un inhibidor del ácido biliar ileal (IBAT) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo. Compuestos apropiados que poseen actividad inhibitoria IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención han sido descritos, ver, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 02/50051, WO 03/018024, WO 03/040127, WO 03/043992, WO 03/061604, WO 04/020421, WO 04/076430, DE 19825804, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 489 423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 y EP 1 070 703, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, y EP 597 107.

y los contenidos de estas solicitudes de patentes se incorporan aquí como referencia. En particular, los ejemplos nombrados de estas solicitudes de patentes son incorporados aquí como referencia. Más particularmente la reivindicación 1 de estas solicitudes de patentes es incorporada aquí como referencia.

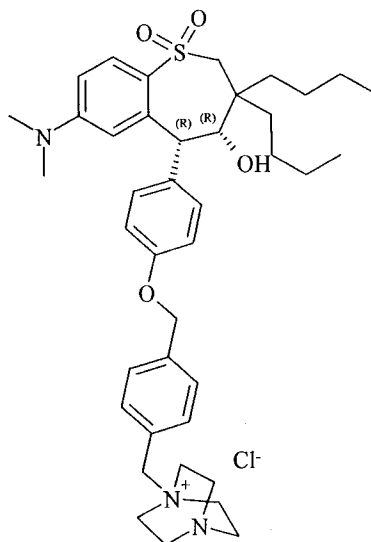
Otras clases adecuadas de inhibidores IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención son las benzotiepinas, 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Otra clase adecuada de inhibidores IBAT son las 1,2,5-benzotiadiazepinas.

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

~~157~~ 149

Otro compuesto adecuado que posee actividad inhibitoria IBAT para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención es S-8921 (EP 597 107) y BARI-1741.

Un inhibidor IBAT adicional adecuado para su uso en combinación con compuestos 5 de la presente invención es el compuesto:



WO 99/32478

Un inhibidor IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-120 de WO 02/50051, o una sal 10 farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y los compuestos de los Ejemplos 1-120 son incorporados aquí como referencia. Las reivindicaciones 1-15 de WO 02/50051 también son incorporadas aquí como referencia. Un inhibidor IBAT particular seleccionado de WO 02/50051 para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de:

- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(carboximetil)carbamoyl]metil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-(carboximetil)carbamoyl]-4-hidroxibencil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoyl]metil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(2-sulfoetil)carbamoyl]metil}carbamoylmetoxi)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepina;

150

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 5 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulfoetil)carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[R)- α -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxi-etil}carbamoil)bencil}carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{ α -[N'-(etoxi)(metil)fosforil-metil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 25 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{N-[R)- α -(N'-(2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil)bencil}carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 30

~~159~~
159

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

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

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

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

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

Un inhibidor IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-44 de WO 03/020710, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y los compuestos de los Ejemplos 1-44 son incorporados aquí como referencia. Las reivindicaciones 1-10 de WO 03/020710 también son incorporadas aquí como referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado de WO 03/020710 para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de:

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

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

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

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

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

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

952

- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-ilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2,3-
- 5 dihidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)- α -{N-[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-metoxietil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-aminoetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 10 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(piperidin-4-ilmetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina; o
- 1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-N,N-dimetilaminosulfamoiletil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.
- Un inhibidor IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-7 de WO 03/022825, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y los compuestos de los Ejemplos 1-7 son incorporados aquí como referencia. Las reivindicaciones
- 20 1-8 de WO 03/022825 también son incorporadas aquí como referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado de WO 03/022825 para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de:
- 1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 25 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[N-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]
- 30 bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;
- 3,5-trans-1,1-dioxo-3-etil-3-butil-5-fenil-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboximetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

11/13

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

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

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

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

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

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

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

Un inhibidor IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-4 de WO 03/022830, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y los compuestos de los Ejemplos 1-4 son incorporados aquí como referencia. Las reivindicaciones 1-8 de WO 03/022830 también son incorporadas aquí como referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado de WO 03/022830 para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de:

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

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

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

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

154

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

Un inhibidor IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-39 de WO 03/022286, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y los 5 compuestos de los Ejemplos 1-39 son incorporados aquí como referencia. Las reivindicaciones 1-10 de WO 03/022286 también son incorporadas aquí como referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado de WO 03/022286 para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de:

- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltio-
10 etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-
hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-
metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxibutil)
carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)
carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)
carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-(R)-
25 hidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-
benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-
hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-
30 4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-
metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

Handwritten: 135

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

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

5 metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-carboxi-4-

hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Un inhibidor IBAT para su uso en combinación con compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de los Ejemplos 1-7 de WO 03/091232, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y los compuestos de los Ejemplos 1-7 son incorporados aquí como referencia. Las reivindicaciones

15 1-10 de WO 03/091232 también son incorporadas aquí como referencia. Un inhibidor IBAT seleccionado de WO 03/091232 para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención es seleccionado de cualquiera de:

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

20 benzotiadiazepina;

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

1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)-α-{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-

25 (3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

30 1,1-Dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R)-α-{N-[2-(3,4,5-trihidroxifenil)etil]carbamoil}bencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

101 956

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

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

- 5 Compuestos adicionales adecuados que poseen actividad inhibitoria IBAT para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención se describen en WO 03/106482.

Inhibidores IBAT adecuados que tienen la estructura anterior para su uso en combinación con compuestos de la presente invención son seleccionados a partir de cualquiera de:

- 10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxietil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxipropil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxibutil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-metilpropil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-metilbutil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 20 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-3-metilbutil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-hidroxipropil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
- 25 mesiletil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-3-metilsulfonilpropil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-3-mesilpropil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxietil]carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxipropil]

16
157

- carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxibutil)
carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
5 metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
metilbutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-3-
metilbutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
hidroxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
15 benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
20 metiltioetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
metilsulfinitil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
25 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
mesiletil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-2-
metoxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
30 benzotiazepina;
1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-carboxi-3-
metiltiopropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-
benzotiazepina;

107 158

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

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

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

10 1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N'-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina.

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

Inhibidores IBAT adicionales adecuados para su uso en combinación con compuestos de la presente invención se describen en WO 04/076430.

15 En un aspecto particular de la invención un inhibidor IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo es un inhibidor IBAT o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

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

159

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un
- 10 profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de envase para contener dicha primera y segunda formas de dosificación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal
- 15 sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de envase para contener dicha primera y segunda formas de dosificación.

20 De acuerdo a otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente,

25 como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo

30 farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o

107 960

vehículo farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre que necesita ese tratamiento terapéutico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad efectiva de un inhibidor IBAT, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre que necesita ese tratamiento terapéutico.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, puede ser administrado en asociación con un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos. Agonistas PPAR alfa y/o gamma y/o delta adecuados, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos son bien conocidos en el arte. Estos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 01/40172, WO 02/085844, WO 02/096863, WO 03/051821, WO 03/051822, WO 03/051826, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, PCT/GB03/02584, PCT/GB03/02591, PCT/GB03/02598, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patentes que figuran en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527 que son todos incorporados aquí como referencia. En particular un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere al muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazona (CS-011), netoglitazona (MCC-555), balaglitazona (DRF-2593, NN-2344), clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato, gemcabene, pioglitazona, rosiglitazona, edaglitazona, LY-293111, MBX-2044, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, naveglitazar (LY-818), LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, metaglidazen (MBX-102), T-131, SDX-101 E-3030, PLX-204, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559, K-111 (BM170744), netoglitazona (MCC-555; RWJ-241947; isaglitazona), FK-614 o TAK-654.

167

Particularmente, un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere al ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico (tesaglitazar) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el
10 hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo en una administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad efectiva de un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del
15 mismo.

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

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o
25 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- 30 b) un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de envase para contener dicha primera y segunda formas de dosificación.

162

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo; en una segunda forma de dosificación unitaria; y
- c) un medio de envase para contener dicha primera y segunda formas de dosificación.

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

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de una cantidad efectiva de un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, como el hombre que necesita ese tratamiento terapéutico.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o separada de los agonistas del receptor HM74A (receptor del ácido nicotínico). Los agonistas del receptor HM74A pueden ser derivados del ácido nicotínico. Como es aquí usado "derivado del ácido nicotínico" significa un compuesto que comprende una estructura de piridina-3-carboxilato o una estructura de pirazina-2-

108 163

carboxilato. Ejemplos de derivados del ácido nicotínico incluyen el ácido nicotínico, niceritrol, nicofuransa, NIASPAN® y acipimox.

Los agonistas del receptor HM74A pueden ser los derivados del ácido antranílico descritos en
5 WO-2005016867 y WO-2005016870.

Otros agonistas de los receptores nicotínicos son, por ejemplo, los compuestos descritos en WO2005011677, WO2004032928 y WO2004033431.

10 Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo y un agonista del receptor HM74A o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método
15 para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo en administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad efectiva de un agonista del receptor HM74A, o
20 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un agonista del receptor HM74A, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco
25 del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo,
30 opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de un mediador del transporte inverso del colesterol es decir un péptido (péptidos miméticos Apo A-1) o un mediador de moléculas pequeñas del transporte inverso del colesterol por ejemplo aquellos descritos en Circ.

~~164~~ 164

2002;105:290, Circ. 2004,109:3215, Curr. Opinion in Lipidology 2004,15:645 o en WO2004094471.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal
5 farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, puede ser administrado en asociación con un compuesto contra la obesidad, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo, por ejemplo, un inhibidor de la lipasa pancreática por ejemplo el orlistat (EP 129,748) o una sustancia para el control del apetito (saciedad) por ejemplo la sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629), un antagonista
10 cannabinoide 1 (CB1) o agonista inverso, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, por ejemplo el rimonabant (EP 656354) y como es descrito en WO01/70700 o un antagonista de la hormona concentradora de la melanina (MCH), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo, por ejemplo como es descrito en WO 04/004726.

15

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

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, puede ser administrado en asociación con un secuestrante de ácidos biliares o una sal
25 farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo. Secuestrantes de ácidos biliares adecuados incluyen la colestiramina, el colestipol y el hidrocloreuro de cosevelam.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato,
30 solvato de tal sal o un profármaco del mismo y un secuestrante de ácidos biliares o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el

~~168~~ 168

hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dichos animales de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo en administración simultánea, secuencial o por separado con una cantidad efectiva de un secuestrante de ácidos biliares, o
5 una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un secuestrante de ácidos biliares, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del
10 mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo a otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un secuestrante de ácidos biliares, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un
15 medicamento para su uso en la producción de un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un solvato de tal sal, puede ser administrado en asociación
20 con un inhibidor de la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo, por ejemplo JTT-705, torcetrapib (CP-529414), Bay 194789 y aquellos a los que hace referencia y son descritos en WO05033082 o WO 00/38725 página 7 línea 22 – página 10, línea 17, que son incorporados aquí como referencia.

25

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un solvato de tal sal, puede ser administrado en asociación con un inhibidor de la acil coenzimaA: colesterol O-aciltransferasa (ACAT), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo, por
30 ejemplo pactimibe (CS-505), eflucimibe (F-12511) y SMP-797, avasimibe o K604.

En aún otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, en asociación con moduladores por ejemplo GW-4064 y INT-747 de receptores nucleares tal como el farnesoid

17/166

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o un solvato de tal sal, puede ser administrado en el receptor X (FXR), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

5 En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o un solvato de tal sal, puede ser administrado en asociación con un compuesto de fitosterol, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos del mismo, por ejemplo estanoles. Un ejemplo de análogos del fitosterol es el FM-VP4.

10

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

20

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, puede ser administrado en asociación con una sulfonilurea por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolamilamida y tolazamida. Preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida. Por lo tanto, la presente invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención de conjunto con una, dos o más terapias existentes descritas en este párrafo. Las dosis de las otras terapias existentes para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones asociadas son conocidas en el arte y aprobadas para su uso por los órganos reguladores, por ejemplo, la FDA y se pueden encontrar en el Orange Book publicado por la FDA.

30

167

Alternativamente dosis menores pueden ser utilizadas como consecuencia de los beneficios derivados de la combinación.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un tratamiento en combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, secuencial o por separado de uno o más de los siguientes agentes seleccionados del Grupo X:

- un compuesto antihipertensivo (por ejemplo altiazida, benzotiazida, captopril, carvedilol, clorotiazida sódica, hidrocloreuro de clonidina, ciclotiazida, hidrocloreuro de delapril, hidrocloreuro de dilevalol, doxazosina mesilato, fosinopril sódico, hidrocloreuro de guanfacina, metidopa, metoprolol succinato, hidrocloreuro de moexipril, monatopril maleato, hidrocloreuro de pelanserín, hidrocloreuro de fenoxibenzamina, hidrocloreuro de prazosina, primidolol, hidrocloreuro de quinapril, quinaprilat, ramipril, hidrocloreuro de terazosina, candesartán, candesartán cilexetil, telmisartán, amlodipina besilato, amlodipina maleato e hidrocloreuro de bevantolol);
- un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo alacepril, alatriopril, altiopril calcio, ancovenin, benazepril, hidrocloreuro de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutatión, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumin A, liciumin B, mixanapril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, hidrocloreuro de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, hidrocloreuro de espirapril, espiraprilat, espiopril, hidrocloreuro de espiopril, temocapril, hidrocloreuro de temocapril, teprotida, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat);
- un antagonista de los receptores de la angiotensina II (por ejemplo candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán);

~~XX~~ 168

- 5 ➤ un bloqueador adrenérgico (por ejemplo bretilium tosilato, dihidroergotamina somesilato, fentolamina mesilato, solipertina tartrato, hidrocloreuro de zolertina, hidrocloreuro de labetalol o carvedilol); un bloqueador alfa adrenérgico (por ejemplo hidrocloreuro de fenspirida, hidrocloreuro de labetalol, hidrocloreuro de prorojan y alfuzosin); un bloqueador beta adrenérgico (por ejemplo acebutolol, hidrocloreuro de acebutolol, hidrocloreuro de alprenolol, atenolol, hidrocloreuro de bunolol, hidrocloreuro de carteolol, hidrocloreuro de celiprolol, hidrocloreuro de cetamolol, hidrocloreuro de cicoprolol, hidrocloreuro de dexpropranolol, hidrocloreuro de diacetolol, hidrocloreuro de dilevalol, hidrocloreuro de esmolol, hidrocloreuro de exaprolol, flestolol sulfato, 10 hidrocloreuro de labetalol, hidrocloreuro de levobetaxolol, hidrocloreuro de levobunolol, hidrocloreuro de metalol, metoprolol, metoprolol tartrato, nadolol, pamatolol sulfato, penbutolol sulfato, practolol, hidrocloreuro de propranolol, hidrocloreuro de sotalol, timolol, timolol maleato, hidrocloreuro de tiprenolol, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarato y nebivolol); o un bloqueador mixto alfa/beta adrenérgico;
- 15 ➤ un estimulante adrenérgico (por ejemplo el producto de la combinación de clorotiazida y la metildopa, el producto de la combinación de metildopa hidrocloreuro de clonidina, clonidina, el producto de la combinación de clortalidona e hidrocloreuro de clonidina e hidrocloreuro de guanfacina);
- 20 ➤ bloqueador de canales, por ejemplo, un bloqueador del canal de calcio (por ejemplo clentiazem maleato, amlodipina besilato, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, hidrocloreuro de teludipina, hidrocloreuro de diltiazem, belfosdil, hidrocloreuro de verapamil o fostedil);
- 25 ➤ un diurético (por ejemplo, el producto de la combinación de hidrocloreuro de clorotiazida y espironolactona y el producto de la combinación de hidrocloreuro de clorotiazida y triamtereno);
- agentes antianginosos (por ejemplo, amlodipina besilato, maleato de amlodipina, hidrocloreuro de betaxolol, hidrocloreuro de bevantolol, hidrocloreuro de butoprozina, carvedilol, cinapazet maleato, metoprolol succinato, molsidomina, monatopil maleato, primidolol, hidrocloreuro de ranolazina, tosifen o hidrocloreuro de verapamil);
- 30 ➤ vasodilatadores por ejemplo vasodilatadores coronarios (por ejemplo fostedil, hidrocloreuro de azaclorzina, hidrocloreuro de cromonar, clonitrato, hidrocloreuro de diltiazem, dipiridamol, droprenilamina, eritritil tetranitrato, dinitrato de isosorbide, mononitrato de isosorbide, lidoflazina, hidrocloreuro de mioflazina, mixidina,

174 169 959

- molsidomina, nicorandil, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, hidrocloreuro de oxprenolol, pentrinitrol, perhexilina maleato, prenilamina, propatil nitrato, hidrocloreuro de terodilina, tolamolol y verapamil);
- 5 ➤ anticoagulantes (seleccionados de argatroban, bivalirudina, dalteparina sódica, desirudina, dicumarol, liapolato de sodio, nafamostat mesilato, fenprocumón, tinzaparina sódica y warfarina sódica);
- agentes antitrombóticos (por ejemplo, hidrocloreuro de anagrelida, bivalirudina, cilostazol, dalteparina sódica, danaparoid sódico, hidrocloreuro de dazoxiben, efegatran sulfato, enoxaparina sódica, fluretofen, ifetroban, ifetroban sódico,
- 10 lamifiban, hidrocloreuro de lotrafiban, napsagatran, orbofiban acetato, roxifiban acetato, sibrafiban, tinzaparin sódico, trifenagrel, abciximab y zolimomab aritox);
- antagonistas del receptor del fibrinógeno (por ejemplo roxifiban acetato, fradafiban, orbofiban, hidrocloreuro de lotrafiban, tirofiban, xemilofiban, anticuerpo monoclonal 7E3 y sibrafiban);
- 15 ➤ inhibidores plaquetarios (por ejemplo cilostezol, clopidogrel bisulfato, epoprostenol, epoprostenol sódico, hidrocloreuro de ticlopidina, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindae, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona y piroxicam, dipiridamol);
- inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo acadesina, beraprost, beraprost sódico, ciprostone calcio, itezigrel, lifarizina, hidrocloreuro de lotrafiban, orbofiban acetato, oxagrelato, fradafiban, orbofiban, tirofiban y xemilofiban);
- 20 ➤ agentes hemorreológicos (por ejemplo, pentoxifilina);
- inhibidores de la coagulación asociados a lipoproteínas;
- inhibidores del Factor VIIa;
- 25 ➤ inhibidores del Factor Xa;
- heparinas de bajo peso molecular (por ejemplo enoxaparina, nardroparina, dalteparina, certroparina, parnaparina, reviparina y tinzaparina);
- inhibidores de la escualeno sintasa;
- agonistas del receptor X hepático (LXR) por ejemplo GW-3965 y los que se describen en WO00224632, WO00103705, WO02090375 y WO00054759 (la reivindicación 1 y los ejemplos nombrados de estas cuatro solicitudes son
- 30 incorporados aquí como referencia);

X/170
970

- 5
- inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos por ejemplo implitapida, CP-346086, JTT-130, BMS-201038, R-103757 y aquellos descritos en WO05/021486, WO03004020, WO03002533, WO02083658 y WO 00242291 (la reivindicación 1 y los ejemplos nombrados de estas cuatro solicitudes son incorporados aquí como referencia);
 - inductor de la expresión de ApoA1 por ejemplo aquellos descritos en WO2005032559 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para un animal de sangre caliente, como el hombre, que
- 10 necesita ese tratamiento terapéutico.

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

- 15
- Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se proporciona un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo en una administración simultánea,
- 20 secuencial o por separado con una cantidad efectiva de un compuesto del Grupo X, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, y un compuesto del Grupo
- 25 X, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

XIX 177

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

Lo que se ha descrito anteriormente en relación con la terapia de combinación con un compuesto de fórmula (I), y el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o
10 profilaxis de las diversas enfermedades y condiciones también se aplica para los compuestos (I2).

Muchos de los productos intermedios aquí descritos son novedosos y, de esta forma son proporcionados como una característica adicional de la invención. Por ejemplo, los
15 compuestos de fórmula (XVI) muestran la actividad inhibidora de la absorción del colesterol cuando son probados en el ensayo de prueba *in vitro* mencionado anteriormente y son de esta forma reivindicados como una característica adicional de la invención.

Así, en una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un
20 profármaco del mismo.

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

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, para su uso en un método de tratamiento terapéutico o profiláctico de un animal de sangre caliente, como el hombre.

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

De acuerdo a otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un

profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo a otra característica de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto inhibidor de la absorción del colesterol en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método de tratamiento de las condiciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, como el hombre, que necesita ese tratamiento, que comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (XVI), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo.

En la otra composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación del medicamento anteriores, las alternativas y las realizaciones preferidas de los compuestos de la invención descritos en este documento también se aplican.

Ejemplos

La invención ahora será ilustrada en los siguientes Ejemplos no limitantes, en los cuales las técnicas estándares conocidas por el experto químico y las técnicas análogas a aquellas descritas en estos ejemplos pueden ser usadas cuando sea apropiado, y en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las evaporaciones fueron llevadas a cabo por evaporación rotatoria *in vacuo* y los procedimientos de trabajo fueron llevados a cabo después de la eliminación de los residuos sólidos, tales como los agentes de secado por filtración;
- (ii) todas las reacciones fueron llevadas a cabo en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, normalmente en el rango de 18–25°C, con solventes de grado HPLC bajo condiciones anhidridas, a menos que se indique lo contrario;

X76
A3

- (iii) la cromatografía en columna (por el procedimiento flash) se realizó en gel de sílice 40-63 μm (Merck);
- (iv) los rendimientos son dados a modo de ilustración solamente y no son necesariamente el máximo alcanzable;
- 5 (v) las estructuras de los productos finales de fórmula (I), fueron generalmente confirmadas por resonancia magnética (generalmente con protones) nuclear (RMN) y las técnicas espectrales de masa; los valores de los desplazamientos químicos de la resonancia magnética fueron medidos en CDCl_3 de deuterio (a menos que se indique lo contrario) en la escala delta (desplazamiento a campo más bajo en ppm del tetrametilsilano); los datos de los protones son
- 10 citados a menos que se indique lo contrario; los espectros fueron registrados en un espectrómetro Varian Mercury-300 MHz, Varian Unity plus-400 MHz, Varian Unity plus-600 MHz o en Varian Inova-500 MHz a menos que se indique lo contrario, los datos fueron registrados a 400MHz; y las multiplicidades picos se muestran de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; tt, triple triplete; q, cuarteto; tq, triple
- 15 cuarteto; m, multiplete; br, amplio; ABq, AB cuarteto; ABd, AB doblete, ABdd, AB doblete de dobletes; dABq, doblete de AB cuarteto;

Los espectros de masas fueron registrados en uno de los siguientes instrumentos: espectrómetro de masa LCT, QTOF, ZQ, todos de Waters.

20 LC - MS:

La separación fue realizada usando los Módulos Agilent Series 1100 o la bomba Waters 1525 en un Synergi MAX-RP (Phenomenex) C12 3x50 mm 4 μm con elución por gradiente.

Las muestras fueron inyectadas usando el Administrador de Muestras Waters 2700.

Fases móviles:

25 Gradientes genéricos fueron aplicados desde acetonitrilo al 5% a 95%.

Buffers que contienen 10 mM de acetato de amonio o 5 mM de amonio formiato/5mM de ácido fórmico fueron usados.

Los espectros de masas fueron registrados con un Waters ZQ2000 o Waters ZMD equipado con una interfase de electrospray, conmutando el modo de ionización positivo y negativo. Los

30 espectros UV fueron recogidos por un PDA Agilent 1100 o Waters 2996 DAD y la señal de dispersión de luz evaporativa (ELS) por un Sedex Sedex 55 ó 75.

La evaluación y recopilación de datos fueron realizadas mediante el software MassLynx.

Los datos exactos de la masa fueron determinados usando un LCT o QTOF MS (Waters) con

179

leucina encefalina (m/z 556.2771) como sustancia de referencia. A menos que se indique lo contrario la masa de iones dada es (MH^+).

A menos que se especifiquen más detalles en el texto, la cromatografía líquida de alta
5 resolución (HPLC) analítica fue realizada en Prep LC 2000 (Waters), Cromasil C8, 7 μm (Akzo Nobel); MeCN y agua desionizada 10 mM de acetato de amonio como fases móviles, con la composición adecuada;

(vii) los productos intermedios por lo general no fueron completamente caracterizados y la pureza fue evaluada por análisis de cromatografía en capa fina (TLC), HPLC, infrarrojo (IR),

10 MS o MNR;

(viii) cuando las soluciones fueron secadas el sulfato de sodio fue el agente de secado; y

(ix) las siguientes abreviaturas pueden ser utilizadas aquí anteriormente o en lo sucesivo:

DCM diclorometano;

DMF *N,N*-dimetilformamida;

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

EtOAc acetato de etilo;

MeCN acetonitrilo;

TFA ácido trifluoroacético;

DMAP 4-(dimetilamino)piridina;

20 BSA *N,O*-Bis(trimetilsilil)acetamida; y

TBAF tetrabutilamonio fluoruro;

NMM *N*-metil morfolina;

TEA trietilamina;

DBN 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-eno.

25

Ejemplo 1

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclohexil-D-alanina

30

A una solución agitada de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético (Método 2) (15.7 mg, 0.031 mmol) en DMF (2 ml, seco) fue añadida *N*-metilmorfolina (10 μl , 0.091 mmol). TBTU

175

(13.1 mg, 0.041 mmol) y DMF adicional (2 ml) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada a 30°C durante 25 minutos. Glicil-3-ciclohexil-D-alanina (7.1 mg, 0.031 mmol) (Método 7) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas. La formación de la cetona del compuesto del título fue confirmada. M/z: 716.57 (M-1). Sin purificación
5 adicional, metanol (6 ml) y borohidruro de sodio (16.1 mg, 0.043 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 20 minutos. Acetato de amonio (85.5 mg) fue añadido. El metanol fue eliminado a presión reducida y la solución DMF restante fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 55% en NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y el MeCN fue eliminado a
10 presión reducida. El residuo fue extraído entre EtOAc y agua, la fase de agua fue acidificada hasta pH 2 con KHSO₄ (2M). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pasada a través de un separador de fases. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en ACN y agua. Después de la liofilización, el compuesto del título fue obtenido. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.69–1.67 (m, 13H), 2.76–2.91 (m, 2H), 2.98–3.11 (m, 2H),
15 3.75 (d, 2H), 4.15–4.25 (m, 2H), 4.40–4.47 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55–4.64 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.54 (b, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.96 (d, 3H), 7.08–7.16 (m, 3H), 7.18–7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 12.51 (b, 1H). M/z: 718.57 (M-1).

20 Ejemplo 2

N-({4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-hidroxi]etil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclohexil-D-alanina

A una solución de ácido {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético (0.020 g, 0.040 mmol en DMF (1 ml) fue
25 añadida N-metilmorfolina (0.010 g, 0.099 mmol) seguido por la adición de 3,4-diclorofenol (0.008 g, 0.051 mmol) y TBTU (0.013 g, 0.040 mmol). Después de 2h, el producto intermedio 3,4-diclorofeniléster (3,4-diclorofenil {4-[(2R,3R)-3-{[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetato) se había
30 formado. Glicil-3-ciclohexil-D-alanina (0.011 g, 0.048 mmol) y cloruro de litio (0.025 g, 0.593 mmol) fueron añadidos y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2h. Metanol (1 ml) fue añadido seguido por la adición de NaBH₄ (0.022 g, 0.593 mmol). La conversión total al correspondiente alcohol había sido obtenida dentro de 5 minutos. La

176

mezcla fue purificada a través de HPLC preparativa usando un eluyente de CH₃CN al 10-50% en buffer de NH₄OAc 0.1M. La liofilización de las fracciones puras proporcionó el compuesto deseado. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 0.72–1.66 (m, 13H), 1.89–1.98 (m, 2H), 2.69–2.89 (m, 6H), 3.73 (d, 2H), 4.09–4.15 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.59–4.67 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.95–7.34 (m, 11H), 7.88–7.95 (m, 1H), 8.22 (t, 1H).

Ejemplo 3

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-lisina

A una solución agitada de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil) (53.4 mg, 0.095 mmol) en DCM (2 ml) fueron añadidos EDC (24.2 mg, 0.13 mmol) y *tert*-butil *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-lisinato hidrocloreuro (38.8 mg, 0.11 mmol). DMAP (12.5 mg, 0.10 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. La formación del producto intermedio fue confirmada; M/z: 849.58 (M+1) y 847.69 (M-1). DCM adicional (3 ml) y TFA (2 ml) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 1.5 horas. El análisis con LC-MS mostró una hidrólisis completa, M/z: 693.46 (M+1). El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue disuelto en metanol (4 ml). Borohidruro de sodio (38.8 mg, 1.03 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos. Acetato de amonio (80 mg) fue añadido. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 60 % en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y liofilizadas para dar el compuesto del título. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.07–1.65 (m, 8H), 2.54–2.72 (m, 2H), 2.75–2.96 (m, 2H), 3.01–3.10 (m, 2H), 3.64–3.72 (m, 2H), 3.72–3.78 (m, 1H), 4.24 (bd, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55–4.61 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.74 (b, 1H), 6.58–6.64 (m, 1H), 6.93–7.00 (m, 3H), 7.08–7.16 (m, 3H), 7.17–7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.38 (t, 1H). M/z: 693.52 (M-1).

30

Ejemplo 4

~~177~~
177

***N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetil)glicil-3-metil-D-valina**

A una solución agitada de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetil)glicina (53.4 mg, 0.095 mmol) en DMF (5 ml) fueron añadidos *N*-metilmorfolina (35 µl, 0.32 mmol) y 3,4-diclorofenol (19 mg, 0.12 mmol). TBTU (35 mg, 0.11 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. 3-metil-D-valina (14.4 mg, 0.11 mmol) y cloruro de litio (35.7 mg, 0.84 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 2.5 horas. La formación de la cetona del compuesto del título fue confirmada, M/z: 678.24 (M+1) y 676.26 (M-1). Metanol (4 ml) y borohidruro de sodio (94.7 mg, 2.5 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos. Acetato de amonio (115 mg) fue añadido y un poco de solvente fue eliminado a presión reducida. La solución DMF restante fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 60 % en NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y el MeCN fue eliminado a presión reducida. La solución de agua restante fue diluida con DCM. La fase de agua fue acidificada con KHSO₄ (2M) hasta pH aprox. 2. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pasada a través de un separador de fases. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN y agua. Después de la liofilización el compuesto del título fue obtenido. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.84-0.89 (s, 9H), 2.75-2.92 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.79 (d, 2H), 4.01 (bd, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.65 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.48 (b, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 3H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.57-7.91 (m, 1H), 8.24 (bt, 1H). M/z: 678.31(M-1).

25

Ejemplo 5

***N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetil)glicil-b,b-dimetil-D-fenilalanina**

30

A una solución agitada de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetil) (55.6 mg, 0.098 mmol) en DMF (4 ml) fueron añadidos *N*-metilmorfolina (45 µl, 0.41 mmol) y 3,4-diclorofenol (21 mg, 0.13 mmol). TBTU (39 mg, 0.12 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada

77 178

durante toda la noche. β,β -dimetil-D-fenilalanina trifluoroacetato (37.4mg, 0.12 mmol) y cloruro de litio (45 mg, 1.06 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas. La formación de la cetona del compuesto del título fue confirmada; M/z: 740.25 (M+1) y 738.32 (M-1). Metanol (4 ml) y borohidruro de sodio (94.7 mg, 2.5 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. Acetato de amonio (115 mg) fue añadido y un poco de solvente fue eliminado a presión reducida. La solución DMF restante fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 70% en buffer de NH_4OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y el MeCN fue eliminado a presión reducida. La solución de agua restante fue diluida con DCM. La fase de agua fue acidificada con KHSO_4 (2M) hasta pH aprox. 2. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pasada a través de un separador de fases. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN y agua. Después de la liofilización, el compuesto del título fue obtenido. H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.27 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 2.79-2.89 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.58-3.82 (m, 2H), 4.22 (b, 1H), 4.39-4.48 (m, 4H), 4.59 (b, 2H), 5.00 (b, 1H), 5.43 (b, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 6.91-6.99 (m, 3H), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.17-7.25 (m, 4H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.82 (b, 1H), 8.18 (t, 1H). M/z: 740.35 (M-1).

20 Ejemplo 6

N-{[4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etil]tio}-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi]acetil]glicil-3-ciclohexil-D-alanina

A una solución de ácido [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-{[(2*R* o *S*)-2-hidroxi-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etil]tio}-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi]acético (0.021 g, 0.04 mmol) en DMF (0.5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno fue añadida *N*-metilmorfolina (0.010 g, 0.10 mmol) seguido por la adición de 4-clorofenol (0.007 g, 0.05 mmol) y TBTU (0.013 g, 0.04 mmol). Después de 1h, la conversión total al producto intermedio de 4-clorofeniléster (4-clorofenil [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-{[(2*R*)-2-hidroxi-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etil]tio}-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi]acetato) había sido obtenida. Glicil-3-ciclohexil-D-alanina (0.012 g, 0.05 mmol) y cloruro de litio (0.026 g, 0.60 mmol) fueron añadidos y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante tres días. La conversión total al producto deseado había sido ahora obtenida. La mezcla fue purificada a través de HPLC

Handwritten signature and number 179

preparativa usando un eluyente de CH₃CN al 0-45% en buffer de NH₄OAc 0.1M. La liofilización de las fracciones puras proporcionó el compuesto deseado. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 0.70-1.68 (m, 17H), 2.58-2.66 (m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.73 (d, 2H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.90-7.34 (m, 5 11H), 7.92 (d, 1H), 8.22 (t, 1H).

Ejemplo 7

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-hidroxietyl]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetilglicil-3-ciclohexil-D-alanina

El compuesto del título fue obtenido como diastereómero puro con la separación de una mezcla diastereómerica 50:50 de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-hidroxietyl]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetilglicil-3-ciclohexil-D-
15 alanina usando las siguientes condiciones: Columna R,R-Whelk-O1, 250 X 21.2 mm, tamaño de partícula 10 μm, fase móvil Heptano/EtOH/HCO₂H 70/30/0.1, flujo 15 ml/min, detección 254 nm, concentration de la muestra 9.5 mg/ml en heptano/etanol 70/30. El diastereómero del título es el segundo eluyente en este sistema. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 0.72-1.69 (m, 13H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.72-2.90 (m, 6H), 3.75 (d, 2H), 4.14-4.21 (m, 1H), 4.22 (d, 20 1H), 4.48 (s, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.94-7.34 (m, 11H), 8.02-8.06 (m, 1H), 8.17-8.23 (m, 1H).

Ejemplo 8

25 *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetilglicil-3-ciclohexil-D-alanina amoniato

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R*)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etyl]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetilglicil-3-ciclohexil-D-
30 alanina (16 mg, 0.020 mmol) fue disuelta en 2 ml de THF seco bajo una atmósfera inerte. HOAc (0.011 ml, 0.19 mmol) y TBAF (1M en THF, 0.200 ml, 0.20 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada durante todo el fin de semana. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado por HPLC preparativa en una columna C8 (300 x 25 mm) usando un gradiente

180

de MeCN al 20% a 35% en buffer de NH₄OAc 0.1M como eluyente. La fracción del producto fue liofilizada para producir 13.5 mg. El sólido fue disuelto en MeOH (1 ml) y pasado a través de una columna de intercambio de cationes (columna SCX 400 mg ISOLUTE®, IST) pre-balanceada con amoníaco en MeOH. MeOH fue usado como eluyente y la fracción del
5 producto fue concentrada, diluida con agua y liofilizada. El compuesto del título fue obtenido. M/z: 718 (M-1). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.70-0.92 (m, 2H), 1.01-1.20 (m, 3H), 1.21-1.44 (m, 2H), 1.46-1.77 (m, 6H), 2.82-2.96 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.99-4.09 (m, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.62 (t, 1H), 5.04 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.97-7.04 (m, 3H), 7.11-7.20 (m, 3H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.70-7.79 (m, 1H),
10 8.29 (t, 1H).

Ejemplo 9

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil}tio}-1-
15 (4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-metil-D-valina

A una solución de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{{(2*R* o *S*)-2-{{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-metil-D-valina (8 mg, 0.010 mmol) en THF (2 ml, seco) fueron
20 añadidos ácido acético (6 µl, 0.104 mmol) y TBAF (1M en THF, 104 µl, 0.104 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante todo el fin de semana. TBAF adicional (1M en THF 5.4 µl, 0.0054 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a 65% en
25 buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue liofilizado para dar un sólido blanco. El compuesto obtenido fue disuelto en MeOH y pasado a través de una columna de intercambio de cationes (SCX 400 mg, producto SPE). La columna fue pre-balanceada con solución de amoníaco al 25%: MeOH (1:3, 3 ml), y lavada con MeOH (3 ml).
30 Este procedimiento fue repetido una vez más y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN y agua. Después de la liofilización, el compuesto del título fue obtenido. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.81 (s, 9H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.63-3.89 (m, 3H), 4.26 (b, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.99 (d, 1H),

27
189

6.61 (d, 1H), 6.94–6.99 (m, 3H), 7.08–7.16 (m, 3H), 7.17–7.23 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.31 (bs, 1H). M/z: 678.34 (M-1).

5 Ejemplo 10

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-valina

A una solución de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-{*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-valina (20.0 mg, 0.025 mmol) en THF (2 ml, seco) fueron añadidos ácido acético (10.4 µl, 0.250 mmol) y TBAF (1M en THF, 268 µl, 0.268 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. TBAF adicional (25.6 µl, 0.026 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a 60 % en un buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue acidificado con KHSO₄ (2M) hasta pH 3 y extraído de DCM. La fase orgánica fue concentrada. El residuo fue disuelto en MeOH y pasado a través de una columna de intercambio de cationes (SCX 400 mg, producto SPE). La columna fue prebalanceada con solución de amoníaco al 25%: MeOH (1:3, 3 ml), y lavada con MeOH (3 ml). El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN y agua y liofilizado para dar el compuesto del título. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 0.72–0.76 (m, 6H), 1.94–2.02 (m, 1H), 2.79–2.91 (m, 2H), 3.01–3.10 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.98–4.07 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (t, 1H), 5.00, (d, 1H), 5.44 (bs, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.93–7.00 (m, 3H), 7.08–7.15 (m, 3H), 7.17–7.24 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 8.23 (t, 1H). M/z: 664.38 (M-1).

30 Ejemplo 11

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-4-ciano-D-fenilalanina

182
182

A una solución de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-4-ciano-D-fenilalanina (22.2 mg, 0.026 mmol) en THF (2 ml, seco) fueron añadidos ácido acético (15 µl, 0.260 mmol) y TBAF (1M en THF, 273 µl, 0.273 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante todo el fin de semana. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a 75 % en un buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas. La mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida y el residuo fue liofilizado para dar el compuesto del título. H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.82-2.98 (m, 4H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.64-3.79 (m, 2H), 4.24 (bd, 1H), 4.42-4.49 (m, 3H), 4.50 (s, 2H), 4.61 (bt, 1H), 5.03 (bd, 1H), 5.46 (bs, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.94-7.02 (m, 4H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.38 (dd, 4H), 7.70 (d, 2H), 8.19-8.24 (m, 2H). M/z: 737 (M-1).

15

Ejemplo 12

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-*N*⁶,*N*⁶-dimetil-L-lisina

20 A una solución de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-*N*⁶,*N*⁶-dimetil-L-lisina (11.0 mg, 0.013 mmol) en MeCN (1 ml) fueron añadidos escandio tris(trifluorometanosulfonato) (0.5 mg, 0.00102 mmol) y agua (2 µl, 0.131 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas. Sc(OTf)₃ adicional (0.7 mg, 0.00142 mmol) y agua 25 (2 µl, 0.131 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada durante 1 hora. Escandio tris(trifluorometanosulfonato) adicional (6.0 mg, 0.01219 mmol) y agua (4 µl, 0.262) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. Buffer de acetato de amonio (0.1M, 1 ml) fue añadido. La solución resultante fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a 43 % fue usado como eluyente.

30 Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue liofilizado para dar el compuesto del título. H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.21-1.31 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 2.25 (bs, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.07 (bs,

183

1H), 4.25 (d, 0.5H) 4.26 (d, 0.5H), 4.44–4.50 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.59–4.66 (m, 1H), 5.01–5.05 (b, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.97–7.02 (m, 3H), 7.11–7.18 (m, 3H), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.98 (bs, 1H), 8.26 (t, 1H). M/z: 721.40 (M–1)

5

Ejemplo 13

N–({4–[(2*R*,3*R*)–3–{[(2*R* o *S*)–2–(2,3–dihidro–1–benzofuran–5–il)–2–hidroxietil]tio}–1–(4–fluorofenil)–4–oxoazetidin–2–il]fenoxi}acetil)glicil–3–metil–D–isovalina

- 10 A una solución de *N*–({4–[(2*R*,3*R*)–3–{[(2*R* o *S*)–2–{*tert*–butil(dimetil)silil]oxi}–2–(2,3–dihidro–1–benzofuran–5–il)etil]tio}–1–(4–fluorofenil)–4–oxoazetidin–2–il]fenoxi}acetil)glicil–3–metil–D–isovalina (10.3 mg, 0.013 mmol) en THF (2 ml, seco) fueron añadidos ácido acético (8 µl, 0.140 mmol) y TBAF (1M en THF, 145 µl, 0.145 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante todo el fin de semana. Ácido acético adicional (4
- 15 µl, 0.070 mmol) y TBAF (1M en THF, 73 µl, 0.073 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Ácido acético adicional (8 µl, 0.140 mmol) y TBAF (1M en THF, 145 µl, 0.145 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a
- 20 70 % en un buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El resto fue acidificado con KHSO₄ (2M) hasta pH 3 y extraído de DCM. La fase orgánica fue concentrada. El residuo fue disuelto en MeOH (1 ml) y pasado a través de una columna de intercambio de cationes (SCX 400 mg, producto SPE). La columna fue prebalanceada con
- 25 solución de amoníaco al 25%: MeOH (1:3, 3 ml), y lavada con MeOH (3 ml). El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN y agua y liofilizado para dar el compuesto del título. H–NMR (400 MHz, DMSO–d₆): 0.78 (d, 3H), 0.85 (d, 3H), 1.26 (s, 3H) 1.94–2.02 (m, 1H) 2.79–2.90 (m, 2H), 3.03–3.10 (m, 2H), 3.72 (d, 2H), 4.21 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.58 (bt, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.43 (bs, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.93–6.99 (m, 3H),
- 30 7.08–7.15 (m, 3H), 7.17–7.23 (2H), 7.34 (d, 2H), 7.77 (bs, 1H), 8.19 (bt, 1H). M/z: 678.32 (M–1).

189

Ejemplo 14

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxi-etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicilglicina

5

A una solución agitada de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicilglicina (22.0 mg, 0.030 mmol) en MeCN fueron añadidos escandio tris(trifluorometanosulfonato) (0.1 mg, 2 μmol) y agua (3 μl). La mezcla de reacción fue agitada durante 1h. Adicional (0.5 mg, 10.2 μmol) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. El LC-MS mostró una completa desililación. Buffer de NH₄OAc (0.1M, 1 ml) fue añadido. La solución fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 70% en un buffer de NH₄OAc 0.1 M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue extraído de DCM. La fase de agua fue acidificada hasta pH 3 con KHSO₄ (2M). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada. El residuo fue disuelto en ACN y agua y liofilizado para dar el compuesto del título. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.77-2.92 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.67 (b, 2H), 3.75 (d, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.44 (dt, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.00 (b, 1H), 5.45 (b, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.96 (d, 3H), 7.06-7.16 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 8.08 (b, 1H), 8.28 (t, 1H). M/z: 622.23 (M-1).

Ejemplo 15

25 Ácido (R)-3-ciclohexil-2-[2-(2-{4-[(2*R*,3*R*)-3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-2-hidroxi-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidin-2-il]-fenoxi}-acetilamino)-acetilamino]-propiónico

A una solución de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidin-2-il]-fenoxi}-acético (33 mg, 0.065 mmol) en DMF (3 mL) a temperatura ambiente fue añadida *N*-metilmorfolina (22 μl, 0.198 mmol) y TBTU (22 mg, 0.069 mmol). La mezcla fue agitada durante 30 min antes de que el ácido (R)-2-(2-amino-acetilamino)-3-ciclohexil-propiónico (15 mg, 0.066 mmol) fuera añadido. Después de 2 h 30 min, la reacción fue apagada por la adición de agua (1 mL). La mezcla fue

105

diluida con MeOH (1 mL) y luego se añadió NaBH₄ (35 mg, 0.925 mmol). Después de 15 min, la reacción fue apagada por la adición de HCl 1M (3 mL) y la solución resultante fue purificada por HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 0-60 % en un buffer de acetato de amonio 0.1M como eluyente. La liofilización de las fracciones puras dio el

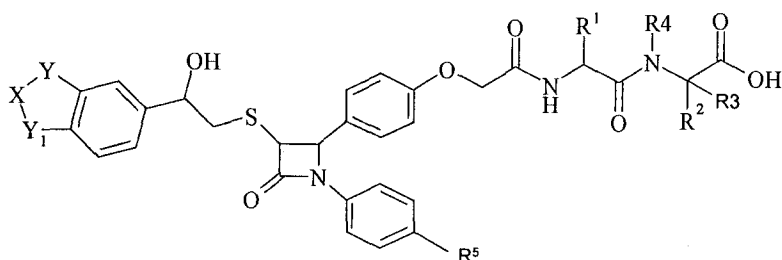
5 producto deseado.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ 0.71-0.95 (m, 2H), 1.00-1.72 (m, 11 H), 2.80-2.90 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.77 (d, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.42-4.55 (m, 4H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 2H), 7.05-7.27 (m,

10 5H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.94-8.02 (m, 1H), 8.20-8.28 (m, 1H).

Los siguientes compuestos pudieron ser preparados por el procedimiento del Ejemplo 8, pero donde grupos de protección diferentes pueden ser usados.

15



X	Y	Y ₁	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	ciclohexil	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ ciclohexil	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ , R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ , R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	F

106

CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	ciclohexil	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ ciclohexil	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₂ CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	F
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	ciclohexil	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ ciclohexil	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	Cl

~~187~~ 187

CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	ciclohexil	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ ciclohexil	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	Cl
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-OH	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	ciclohexil	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ ciclohexil	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	R ₂ ,R ₄ = CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃
CH ₂	CH ₂	O	H	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃

Métodos para preparar los materiales de partida

5 *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicina

A una solución agitada de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético (166.20 mg, 0.33 mmol) en 10 DCM (10 ml) fueron añadidos EDC (71.5 mg, 0.37 mmol) y *tert*-butil glicinato hidrocloreuro (65.8 mg, 0.39 mmol). DMAP (21.7 mg, 0.18 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 3.5 horas. La formación del *tert*-butil éster del compuesto del título fue confirmada, M/z: 619 (M-1). TFA (5 ml) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada

188
1388

durante 1 hora y 15 minutos. El LC-MS mostró una hidrólisis completa. El solvente fue eliminado a presión reducida, tolueno fue usado para ayudar a la eliminación de TFA. El residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 65 % de buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. El MeCN fue eliminado a 5 presión reducida y la solución de agua restante fue diluida con DCM. La fase de agua fue acidificada hasta pH aprox. 2 con KHSO₄ (2M). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pasada a través de un separador de fases. El solvente fue eliminado a presión reducida para dar el compuesto del título. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 3.17 (t, 2H), 3.77(d, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H) 4.29 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.13 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.95 (d, 10 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 12.55 (bs, 1H). M/z: 565.20 (M+1) y 563.22 (M-1).

Ácido {4-[(2R,3R)-3-{2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxoetil}tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético

15

A una solución agitada de *tert*-butil (4-[(2R,3R)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il)ditio]-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetato (50.0 mg, 0.090 mmol) en acetona (6 ml) y agua (0.8 ml) fue añadida trifenilfosfina (33.3 mg, 0.013 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos. El solvente fue eliminado a presión reducida y el tiol crudo fue disuelto en DCM (12 ml). Et₃N, (30 µl, 0.22 mmol) fue añadido. Después de 5 minutos, 2-cloro-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etanona (37.2 mg, 0.19 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Trifenilfosfina adicional (11.6 mg, 0.04 mmol), Et₃N (10 µl, 0.07 mmol) y 2-cloro-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etanona (7.2 mg, 0.04 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. La formación del 25 *tert*-butil éster del compuesto del título fue confirmada. M/z: 564.24 (M+1) y 562.21 (M-1).

A la solución de DCM de la reacción anterior fue añadida TFA (6 ml) y la mezcla fue agitada durante 1 hora. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de ACN al 20 a 70% en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y el MeCN 30 fue eliminado a presión reducida. La solución de agua restante fue diluida con agua adicional y EtOAc. La fase de agua fue acidificada con KHSO₄ (2M) hasta pH 2. Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue pasada a través de un separador de fases y concentrada. El residuo aceitoso fue disuelto en MeCN y agua. Después de la liofilización, el compuesto del

~~100~~ 189

título fue obtenido. H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 3.17 (t, 2H), 4.23 (ABq, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.52 (b, 2H), 4.59 (t, 2H), 5.11 (d, 1H), 6.78–6.88 (m, 3H), 7.09–7.15 (m, 2H) 7.16–7.22 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.71–7.76 (m, 1H), 7.79 (s, 1H). M/z: 508.13 (M+1) y 506.22 (M-1).

5 **(4S)-3-[[[4-Metoxibencil]tio]acetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona**

Ácido [(4-Metoxibencil)tio]acético (1.3 g, 6.1 mmol) fue disuelto en CH_2Cl_2 seco (40 ml) y llevado a 0°C. N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC, 6.1 g, 6.1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 1.6 g, 12.9 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. (S)-(+)-4-Fenil-2-oxazolidinona (1,0 g, 6.1 mol) fue añadida y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla fue filtrada, concentrada a presión reducida y purificada por cromatografía flash (Hex : EtOAc 8:2 luego 1:1). Esto proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

15 ^1H -NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 3.46–3.59 (m, 3H), 3.74–3.76 (m, 4H), 4.23–4.28 (m, 1H), 4.68 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38–5.42 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32–7.40 (m, 5H).

20 ***tert*-Butil (4-[(1R)-1-[(4-fluorofenil)amino]-2-[(4-metoxibencil)tio]-3-oxo-3-[(4S)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato**

TiCl₄ (1M en CH_2Cl_2 , 12.6 mL, 12.6 mmol) fue añadido a una solución de tetraisopropil ortotitanato (1.24 mL, 4.2 mmol) en CH_2Cl_2 (80 mL) mantenida a 0°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla fue agitada durante 15 minutos, luego (4S)-3-[[[4-metoxibencil]tio]acetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (6.0 g, 16.8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (60 mL) fue añadida en forma de gotas durante 30 minutos y la mezcla fue agitada durante diez minutos. Luego *tert*-butil (4-[(*E*)-[(4-fluorofenil)imino]metil}fenoxi)acetato (11.1 g, 33.6 mmol) en CH_2Cl_2 seco (60 mL) fue añadido en forma de gotas durante 30 minutos, la mezcla fue llevada a -40°C y agitada durante 20 minutos. Etil diisopropil amina (5.8 mL, 33.6 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 fue añadida en forma de gotas durante 20 minutos y la mezcla fue agitada a -40°C durante 90 minutos. La mezcla fue luego llevada a -78°C, se añadió isopropanol (50 mL) y fue lentamente llevada a temperatura ambiente durante dos horas. H₂O (100 mL) fue añadida y la mezcla fue agitada durante 20 minutos a temperatura

190
990

ambiente y luego extraída dos veces con dietil éter. La capa orgánica combinada fue lavada con agua, secada (MgSO_4) y concentrada a presión reducida. El producto crudo fue disuelto en metanol y se formó un precipitado. La filtración y el secado proporcionaron el compuesto del título.

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.5 (s, 9H), 3.65 (s, 1H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.4–4.6 (m, 4H), 5.0–5.2 (m, 2H), 5.4 (m, 1H), 6.4–6.6 (m, 2H), 6.7–7.4 (m, 15H).

***tert*-Butil (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)tio]-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi)acetato**

tert-Butil (4-((1*R*)-1-[(4-fluorofenil)amino]-2-[(4-metoxibencil)tio]-3-oxo-3-[(4*S*)-2-oxo-4-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]propil}fenoxi)acetato (9.3 g, 13.5 mmol) fue disuelto en tolueno seco (500 mL) y calentado hasta 90°C bajo una atmósfera inerte. N_2O -Bis(trimetilsilil)acetamida (BSA, 9.9 mL, 40.6 mmol) fue añadida y la mezcla fue agitada a 90°C durante una hora. La mezcla fue luego llevada a 45°C y tetrabutylamonio fluoruro (TBAF, 1 g) fue añadido. La mezcla fue agitada a 45°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla fue concentrada a presión reducida y purificada por cromatografía flash (Hex : EtOAc 6:1 luego 5:1 luego 4:1). Esto proporcionó el compuesto del título.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.5 (s, 9H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 3H), 4.5 (m, 3H), 6.7 (d, 2H), 6.8–7.0 (m, 4H), 7.0–7.2 (m, 6H).

***tert*-Butil (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il)ditio]-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi)acetato**

tert-Butil (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)tio]-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi)acetato (2.54 g, 4.86 mmol) fue disuelto en CH_2Cl_2 (60 mL) y llevado a 0°C bajo una atmósfera inerte. 3-nitro-2-piridinasulfenil cloruro (1.11 g, 5.82 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante dos horas a 0°C, luego una hora a temperatura ambiente. La concentración a presión reducida y la purificación por cromatografía flash (Hex : EtOAc 2:1) proporcionaron el compuesto del título.

30

78/197

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.6 (s, 9H), 4.3 (d, 1H), 4.5 (s, 2H), 5.2 (d, 1H), 6.8–7.0 (m, 4H), 7.1–7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 1H) 8.5 (d, 1H), 8.9 (d, 1H).

Glicil-3-ciclohexil-D-alanina

5

N-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (2.0 g, 11.4 mmol) y DIPEA (4.0 g, 31 mmol) fueron disueltos en cloruro de metileno (25 ml). TBTU (4.1 g, 12.8 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 15 min a temperatura ambiente. 3-ciclohexil-D-alanina (2.1 g, 12.2 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La
10 mezcla de reacción fue transferida a un embudo de separación y fue luego extraída con una solución de agua/ácido acético (100ml ácido acético al 5%). La capa orgánica fue separada y evaporada a presión reducida. El residuo fue disuelto en ácido fórmico (20 ml) y la mezcla fue agitada durante toda la noche a 40°C. El ácido fórmico fue eliminado a presión reducida. El residuo fue lavado con agua (50 ml) y luego agitado en acetona (25 ml) durante 1 h a
15 temperatura ambiente. El material sólido fue filtrado y lavado con acetona (20 ml). El compuesto del título fue obtenido.

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

20 *tert*-butil (4-{(*E*)-[(4-fluorofenil)imino]metil}fenoxi)acetato

tert-Butil (4-formilfenoxi)acetato (93.7 g, 0.40 mol) fue disuelto en tolueno seco (200 mL), se añadió 4-fluoroanilina (38.1 mL, 0.40 mol) y ácido *p*-tolueno sulfónico (cat, ~1g). La mezcla fue refluida en un aparato Dean-Stark durante 2 horas, enfriada en un baño de hielo y
25 un precipitado fue formado. El precipitado fue filtrado, lavado con heptano frío y secado para proporcionar el compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.6 (s, 9H), 4.8 (s, 2H), 7.0–7.4 (m, 6H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (s, 1H).

30

Ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético

192

A una solución de *tert*-butil (4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3-nitropiridin-2-il)ditio]-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi)acetato (0.100 g, 0.179 mmol) en acetona (2 ml) y agua (0.5 ml) fue añadida trifenilfosfina (0.047 g, 0.179 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla fue concentrada. Al residuo fue añadido diclorometano (3 ml) seguido por la adición de 5 trietilamina (0.073 g, 0.717 mmol) y 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)etanona (0.107 g, 0.448 mmol). Después de 30 minutos, la conversión total del tiol había sido lograda. La mezcla fue concentrada y al residuo fue añadido ácido fórmico (2 g) y ácido trifluoroacético (0.2 g). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3h. El producto crudo fue purificado a través de HPLC preparativa usando un eluyente de CH₃CN L 10-50% en buffer 10 de NH₄OAc 0.1M. La liofilización de las fracciones puras proporcionó el compuesto deseado. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 1.96-2.04 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 4H), 4.23-4.34 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 6.76-7.74 (m, 11H).

Ácido [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-[[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etil]tio}azetidin-2-il)fenoxi]acético

El compuesto del título anterior fue preparado usando el mismo procedimiento que aquel usado para la síntesis del ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-[[2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-oxoetil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il}fenoxi]acético pero usando 2-bromo-1-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etanona en lugar de 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)etanona. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 1.66-1.75 (m, 4H), 2.66-2.77 (m, 4H), 4.22-4.31 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 5.11 (d, 1H), 6.86-7.61 (m, 11H).

Ácido [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2*R* o *S*)-2-hidroxi-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etil]tio]-4-oxoazetidin-2-il)fenoxi]acético

A una solución de ácido [4-((2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-4-oxo-3-[[2-oxo-2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etil]tio}azetidin-2-il)fenoxi]acético (0.105 g, 0.20 mmol) en MeOH (3 ml) fue añadido NaBH₄ (0.015 g, 0.40 mmol). Después de 5 minutos, los dos alcoholes 30 diastereómicos resultantes (50:50 mezcla) fueron separados a través de HPLC preparativa usando una columna C-8 y CH₃CN en buffer de NH₄OAc 0.1M (0-40%) como eluyente. La liofilización de las fracciones puras proporcionó el diastereómero puro deseado (el primer eluyente. ¹H NMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 1.62-1.70 (m, 4H), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.80-

2.89 (m, 2H), 4.22 (d, 1H), 4.53-4.59 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.88-7.32 (m, 11H).

***N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicina**

A una solución agitada de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético (317.0 mg, 0.51 mmol) y metil glicinato hidrocloreuro (77.5 mg, 0.62 mmol) en DCM (3 ml, seco) fue añadida *N*-metilmorfolina (168 µl, 1.52 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante cinco minutos. TBTU (194 mg, 0.604 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas. La formación del metiléster del compuesto del título fue confirmada; M/z: 693 (M-1). El solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue suspendido en MeCN (6 ml). Trietilamina (750 µl, 5.39 mmol), agua (0.5 ml) y LiCl (478.0 mg, 11.28 mmol) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue agitada durante todo el fin de semana. Agua fue añadida y la solución resultante fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a 100 % en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y el MeCN fue eliminado a presión reducida. La solución de agua restante fue acidificada hasta pH 3 con KHSO₄ (2M) y extraída de DCM. La fase orgánica fue pasada a través de un separador de fases y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN y agua. Después de la liofilización, el compuesto del título fue obtenido. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): -0.18 (s, 3H), -0.04 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H) 3.11 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.49 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 5.07 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.97-7.07 (m, 3H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 8.33 (bt, 1H). M/z: 679.36 (M-1).

***N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-metil-D-valina**

A una solución agitada de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-

704

il]fenoxi}acetil)glicina (20.4 mg, 0.030 mmol) y *N*-metilmorfolina (10 µl, 0.090 mmol) en DCM (2 ml, seco) fue añadido TBTU (11.6 mg, 0.036 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 30°C durante 1.5 horas. 3-metil-D-valina (5.8 mg, 0.044 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Agua (1 ml) fue añadida a la mezcla de
5 reacción. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue purificado con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de ACN al 20 a 100% en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue liofilizado para dar el compuesto del título como un sólido blanco (8.5 mg, 36 %). M/z: 793.49 (M-1).

10

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-valina

15 A una solución agitada de ácido 4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético (23.0 mg, 0.037 mmol) y *N*-metilmorfolina (12 µl, 0.111 mmol) en DMF (1 ml, seco) fue añadido TBTU (16.6 mg, 0.052 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos a 30°C. Glicil-D-valina hidrocloreto (10.2 mg, 0.052 mmol) fue añadido
20 y la mezcla de reacción fue agitada durante 3.5 horas. La solución fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 10 a 95% en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. Después de la liofilización, el compuesto del título fue obtenido. M/z: 779.47 (M-1).

25

N-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-4-ciano-D-fenilalanina

30 A una solución de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicina (20.8 mg, 0.031 mmol) y *N*-metilmorfolina (10 µl, 0.092 mmol) en DMF (1 ml, seco) a 30°C fue añadido TBTU (13.8 mg, 0.043 mmol). La mezcla de reacción

1035 1915

fue agitada a 30°C 1 hora. 4-ciano-D-fenilalanina hidrocloreto (9.6 mg, 0.042 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Agua (1 ml) fue añadida a la mezcla de reacción. La solución fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 20 a 100% en un buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. La mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue liofilizado para dar el compuesto del título. M/z: 851 (M-1).

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-
10 *N*⁶,*N*⁶-dimetil-L-lisina

A una solución agitada de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicina (21 mg, 0.031 mmol) y *N*-metilmorfolina (10 µl, 0.093 mmol) en DMF (1 ml, seco) fue añadido TBTU (14 mg, 0.044 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 30°C durante 45 minutos. *N*⁶,*N*⁶-dimetil-L-lisina hidrocloreto (10.0 mg, 0.047 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas. Agua (1 ml) fue añadida a la mezcla de reacción. La solución fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 10 a 100 % en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. La mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida y el residuo fue diluido con agua. Después de la liofilización, el compuesto del título fue obtenido. M/z: 836 (M-1).

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-
25 metil-D-isovalina

A una solución agitada de *N*-({4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-metil-D-isovalina (20.8 mg, 0.031 mmol) en DMF (1 ml, seco) fue añadida *N*-metilmorfolina (10 µl, 0.088 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 30°C durante cinco minutos. TBTU (14.2 mg, 0.044 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. 3-metil-D-isovalina (6.0 mg, 0.046 mmol) fue añadida y la mezcla de

201 106

reacción fue agitada a 30°C durante 2 horas. Agua (1 ml) fue añadida a la mezcla de reacción. La solución fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8, UV 235/285 nm. Un gradiente de MeCN al 10 a 100% en buffer de NH₄OAc 0.1M fue usado como eluyente. Las fracciones puras fueron recogidas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue liofilizado para dar el compuesto del título. M/z: 793 (M-1).

***N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetilglicilglicina**

10 A una suspensión agitada de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-[(2*R* o *S*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]tio]-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi)acetilglicil-3-metil-D-isovalina (51.6 mg, 0.082 mmol) y metil glicinato hidrocloreuro (54.2 mg, 0.43 mmol) en DCM fueron añadidos *N*-metilmorfolina (119 µl, 1.07 mmol) y TBTU (139 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante toda la

15 noche. Agua (0.5 ml) fue añadida y el solvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue disuelto en MeCN (3 ml). Trietilamina (500 µl, 3.59 mmol), agua (20 µl, 1.11 mmol) y LiCl (330 mg, 7.78 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Trietilamina adicional (50 µl, 0.36 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y MeCN y la

20 solución fue purificada con HPLC preparativa en una columna C8. Un gradiente de MeCN al 20 a 92% en NH₄OAc 0.1 M fue usado como eluyente. El MeCN fue eliminado a presión reducida. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron particionadas entre agua y DCM. La fase de agua fue acidificada hasta pH aprox. 3 con KHSO₄ (2M). Las fases fueron separadas y la fase orgánica fue concentrada. El residuo fue diluido con MeCN y agua y

25 liofilizado para dar el compuesto del título. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): -0.18 (s, 3H), -0.05 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 2.80-2.96 (dm, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.68 (b, 2H), 3.78 (d, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.97-7.05 (m, 3H), 7.12-7.19 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 8.09 (b, 1H), 8.31 (t, 1H). M/z: 736.39 (M-1).

30

1-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-etanona

Handwritten signature
197

Una solución de bromo(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)magnesio (preparada a partir de 6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran (2.50 g, 12,56 mmol) y Mg (0.336 g, 13.8 mmol)) en THF (10 mL) fue añadida en forma de gotas a una solución de anhídrido acético (2.40 mL, 25.4 mmol) en Et₂O (10 mL) mantenida a -78°C. La mezcla de reacción fue agitada a -78°C
5 durante 1h antes de que se dejara alcanzar la temperatura de -10°C durante un período de 1h. La mezcla de reacción fue apagada por la adición de NH₄Cl (ac, saturado, 20 mL) y la mezcla resultante fue extraída dos veces con Et₂O (2x10 mL). Los extractos orgánicos fueron juntados, lavados con NaOH (ac, 5%, 10 mL) y salmuera (10 mL), secados sobre MgSO₄ y concentrados a presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC preparativa usando un
10 gradiente de MeCN al 20-50% en un buffer de acetato de amonio 0.1M como eluyente. La liofilización de las fracciones puras dio el producto deseado.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.5 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.6 (t, 2H), 7.5-7.7 (m, 3H).

15 **2-Bromo-1-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-etanona**

Br₂ (0.36 ml, 7.01 mmol) fue añadido en forma de gotas a una solución en agitación de 1-(2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-etanona (1.13 g, 6.97 mmol) en MeOH (20 mL) mantenida a 0°C. La mezcla de reacción fue dejada alcanzar lentamente la temperatura ambiente. Después
20 de 3 h, la reacción fue apagada por la adición de NaHCO₃ (ac, saturado)(hasta pH=8). La mayor parte del metanol fue eliminado a presión reducida y el residuo fue extraído dos veces con EtOAc (2x20 mL). Los extractos orgánicos fueron juntados, lavados con salmuera (10 mL), secados sobre MgSO₄ y concentrados a presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN al 40-70% en un buffer de acetato de
25 amonio 0.1M como eluyente. Las fracciones que contenían el producto deseado fueron juntadas y la mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue extraído con EtOAc (2x20 mL) y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre MgSO₄ y concentradas. Lo obtenido fue finalmente lavado con MeOH para dar el compuesto del título.

30

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.25 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H).

198

tert-Butil éster del ácido {4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidin-2-il]-fenoxi}-acético

Trifenil fosfina (50 mg, 0.191 mmol) fue añadida a una solución de tert-butil éster del ácido
5 {4-[(2R,3R)-1-(4-fluoro-fenil)-3-(3-nitro-piridin-2-ildisulfanil)-4-oxo-azetidin-2-il]-
fenoxi}-acético (100 mg, 0.179 mmol) en acetona/agua (3 mL/0.5 mL) a temperatura
ambiente. La mezcla fue agitada durante 15 min. El solvente fue eliminado a presión reducida
y el residuo fue disuelto en DCM (3 mL). Et₃N (75 µL, 0.534 mmol) y 2-bromo-1-(2,3-
dihidro-benzofuran-6-il)-etanona (91 mg, 0.377 mmol) fueron añadidos y la solución fue
10 agitada a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente fue eliminado a presión reducida y
el residuo fue purificado por HPLC preparativa usando un gradiente de MeCN 40-80% en un
buffer de acetato de amonio 0.1M como eluyente. Las fracciones puras fueron juntadas y la
mayor parte del MeCN fue eliminado a presión reducida. El residuo fue extraído con EtOAc y
la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre MgSO₄ y concentrada. El compuesto
15 del título fue obtenido.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.4 (s, 9H), 3.2 (t, 2H), 4.0 (d, 1H), 4.1 (s, 2H), 4.4 (s, 2H),
4.6 (t, 2H), 4.8 (d, 1H), 6.7-6.9 (m, 4H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.3-7.4 (m, 1H).

20 **Ácido {4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-etilsulfanil]-1-(4-
fluoro-fenil)-4-oxo-azetidin-2-il]-fenoxi}-acético.**

tert-Butil éster del ácido {4-[(2R,3R)-3-[2-(2,3-Dihidro-benzofuran-6-il)-2-oxo-
etilsulfanil]-1-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-azetidin-2-il]-fenoxi}-acético (77 mg, 0.137 mmol)
25 fue disuelto en ácido fórmico (3 mL) y la solución fue agitada durante 1h a temperatura
ambiente. El solvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue disuelto en DCM. La
solución fue lavada con agua y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue
lío-filizado de MeCN/agua para dar el compuesto del título.

30 ¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): δ 3.23 (t, 2H), 4.24-4.36 (m, 3H), 4.57 (t, 2H), 4.65 (s, 2H),
5.15 (d, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.11-7.27 (m, 5H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H).

[Handwritten signature] 109

Será apreciado por aquellos expertos en el arte que los ejemplos pueden ser modificados dentro de los dominios de la invención, es por esto que la invención no está limitada a realizaciones particulares.

5 Absorción

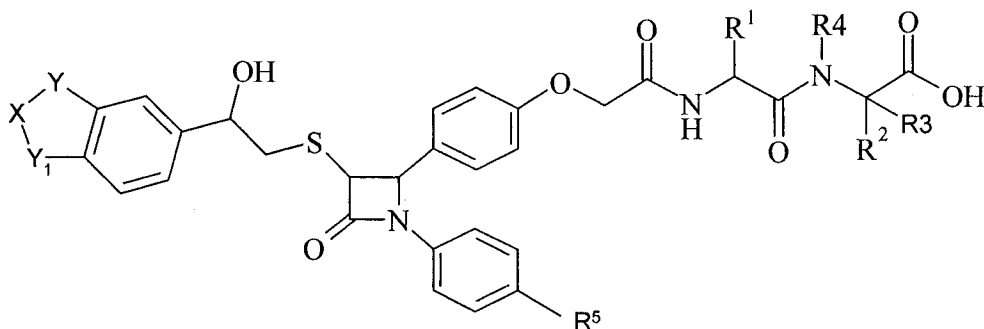
La absorción de los compuestos de fórmula (I) fue probada en un modelo de células Caco-2 (Gastroenterología 1989, 96, 736):

Compuesto (I)	Valor de Caco (10^{-6} cm/seg)
<u>Ejemplo 1</u>	0.05

205
200

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula (I)



5

(I)

donde:

10

X = -CH₂-, -CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂-;

Y = -CH₂- o O;

Y₁ = -CH₂- o O;

Donde al menos uno de Y e Y₁ es -CH₂-;

15 R¹ = H, C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil o aril;

R¹ es hidrógeno, aril, C₃₋₆cicloalquil o C₁₋₆alquil; donde dicho C₁₋₆alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más hidroxi, amino, guanidino, carbamoil, carboxi, C₁₋₆alcoxi, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alquilcarbonilamino C₁₋₆alquilS(O)_a, donde a es 0-2, C₃₋₆cicloalquil o aril; y donde cualquier grupo arilo puede ser

20 opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alcoxi;

R² y R³ son independientemente hidrógeno, un aril, C₃₋₆cicloalquil o C₁₋₆alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C₁₋₆alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más hidroxi, amino, guanidino, ciano, carbamoil, carboxi, C₁₋₆alcoxi, aril C₁₋₆alcoxi, (C₁₋₆alquil)₃Si, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alquilS(O)_a, C₃₋₆cicloalquil, aril o aril C₁₋₆alquilS(O)_a, donde a es 0-2; y donde cualquier grupo arilo puede ser

25 opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxi, ciano, C₁₋₆alquil o C₁₋₆alcoxi;

206
209

R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil, o aril C_{1-6} alquil;

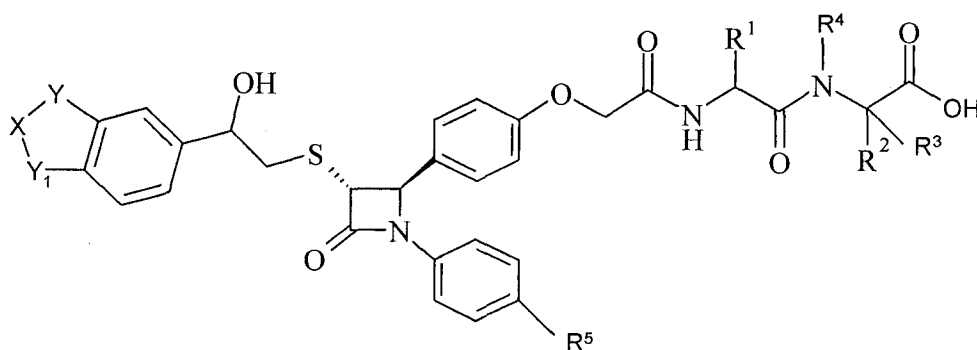
donde R^3 y R^2 pueden formar un anillo con 3-7 átomos de carbono y donde R^4 y R^2 pueden formar un anillo con 2-6 átomos de carbono;

R^5 es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alkanoilo, C_{1-6} alkanoiloxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alkanoilamino, N -(C_{1-6} alquil)carbamoilo, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ carbamoilo, C_{1-6} alquilS(O) $_a$ donde a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxycarbonil, N -(C_{1-6} alquil)sulfamoilo y N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ sulfamoilo; y donde n es 0, 1, 2 ó 3;

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

10

2. Un compuesto de fórmula (I2):



15

(I2)

donde:

$X = -CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$;

20 $Y = -CH_2-$ o O ;

$Y_1 = -CH_2-$ o O ;

Donde al menos uno de Y e Y_1 es $-CH_2-$;

$R^1 = H$, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil o aril;

R^1 es hidrógeno, aril, C_{3-6} cicloalquil o C_{1-6} alquil; donde dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, N -(C_{1-6} alquil)amino, N,N -(C_{1-6} alquil) $_2$ amino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilS(O) $_a$, donde a es 0-2, C_{3-6} cicloalquil o aril; y donde cualquier grupo arilo puede ser

207
202

opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alcoxi;

R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, un aril, C_{3-6} cicloalquil o C_{1-6} alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C_{1-6} alquil puede ser opcionalmente sustituido por uno o más
5 hidroxil, amino, guanidino, ciano, carbamoil, carboxil, C_{1-6} alcoxi, aril C_{1-6} alcoxi, $(C_{1-6}alquil)_3Si$, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$, C_{3-6} cicloalquil, aril o aril $C_{1-6}alquilS(O)_a$, donde a es 0-2; y donde cualquier grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxil, ciano, C_{1-6} alquil o C_{1-6} alcoxi ;

10 R^4 es hidrógeno, C_{1-6} alquil, o aril C_{1-6} alquil;

donde R^3 y R^2 pueden formar un anillo con 3-7 átomos de carbono y donde R^4 y R^2 pueden formar un anillo con 2-6 átomos de carbono;

R^5 es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, carboxil, carbamoil, sulfamoil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alkanoil, C_{1-6} alkanoiloxil, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, C_{1-6} alkanoilamino, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoil$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoil$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde
15 a es 0 a 2, C_{1-6} alcoxicarbonil, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoil$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoil$; y donde n es 0, 1, 2 ó 3;

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

20 3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, donde $X = -CH_2-$.

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, donde $X = -CH_2CH_2-$.

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, donde $X = -CH_2CH_2CH_2-$.

25

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde,

R^1 es hidrógeno;

R^2 y R^3 son hidrógeno o un C_{1-6} alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C_{1-6} alquil es sustituido por C_{3-6} cicloalquil, aril o amino;

30 R^4 es hidrógeno.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde,

R^1 es hidrógeno;

R^2 y R^3 son hidrógeno o un C_{1-6} alquil ramificado o no ramificado; donde dicho C_{1-6} alquil es sustituido por C_{3-6} cicloalquil;
 R^4 es hidrógeno.

5 8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, donde,
 R^2 es hidrógeno y R^3 es *tert*-butil.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, donde,
 R^2 es hidrógeno y R^3 es metil; donde dicho metil es sustituido por ciclohexil.

10

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde,
 R^5 es seleccionado de cloro y fluoro.

11. Uno o más compuestos seleccionados de:

15 N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-lisina;

N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-b,b-dimetil-D-fenilalanina; y

20 N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclohexil-D-alanina amoniato;

N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-metil-D-valina;

N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-D-valina;

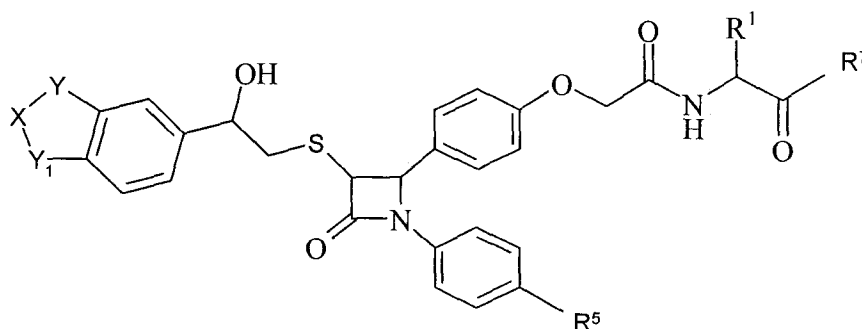
25 N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-4-ciano-D-fenilalanina;

N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil- N^6 , N^6 -dimetil-L-lisina;

30 N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[(2*R* o *S*)-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-metil-D-isovalina;

N -({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicilglicina.

12. Un compuesto de formula (XVI)



5

(XVI)

Donde:

10 $X = -CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$;

$Y = -CH_2-$ o O ;

$Y_1 = -CH_2-$ o O ;

Donde al menos uno de Y e Y_1 es $-CH_2-$;

15 R^1 es hidrógeno, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil o aril;

R^5 es seleccionado de halo, nitro, ciano, hidroxil, carboxil, carbamoil, sulfamoil, C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alkanoil, C_{1-6} alkanoiloxi, $N-(C_{1-6}alquil)amino$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2amino$, $C_{1-6}alkanoilamino$, $N-(C_{1-6}alquil)carbamoil$, $N,N-(C_{1-6}alquil)_2carbamoil$, $C_{1-6}alquilS(O)_a$ donde a es 0 a 2, $C_{1-6}alcoxycarbonil$, $N-(C_{1-6}alquil)sulfamoil$ y $N,N-(C_{1-6}alquil)_2sulfamoil$; y donde

20 n es 0, 1, 2 ó 3;

R^7 es un grupo hidroxil o un grupo C_{1-4} alcoxi.

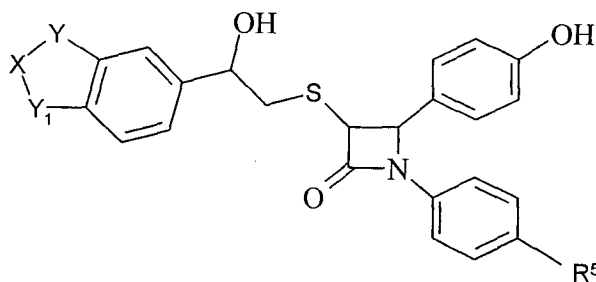
13. Un método para tratar o prevenir condiciones hiperlipídicas que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 a un mamífero que necesite el mismo.



210

210
205

14. Un método para tratar o prevenir la aterosclerosis que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 a un mamífero que necesite el mismo.
- 5 15. Un método para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 a un mamífero que necesite del mismo.
16. Un método para tratar o prevenir tumores asociados al colesterol que comprende la
10 administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 a un mamífero que necesite del mismo.
17. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en mezcla con adyuvantes, diluyentes y/o vehículos
15 farmacéuticamente aceptables.
18. Una combinación de un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o (I2) con un agonista PPAR alfa y/o gamma.
- 20 19. Una combinación de un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) o (I2) con un inhibidor de la HMG Co-A reductasa.
20. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo cuyo
25 proceso (donde los grupos variables son, a menos que se indique lo contrario, como es definido en la fórmula (I)), comprende cualquiera de los pasos de:
Proceso 1) reaccionar un compuesto de fórmula (II):

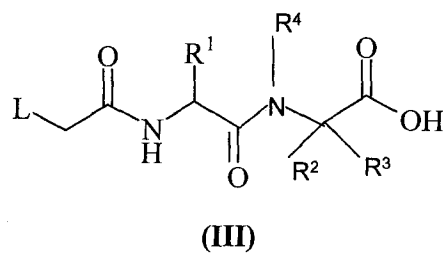


(II)

211

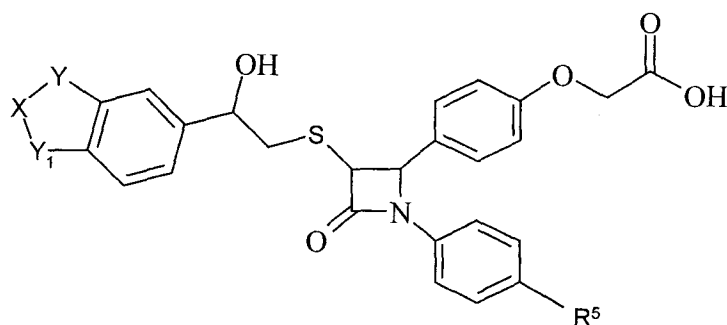
206

con un compuesto de fórmula (III):

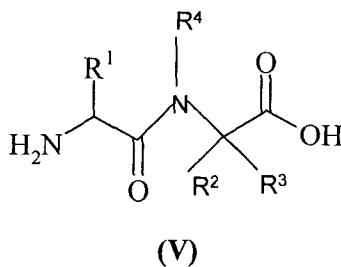


donde L es un grupo desplazable

5 *Proceso 2)* reaccionar un ácido de fórmula (IV):

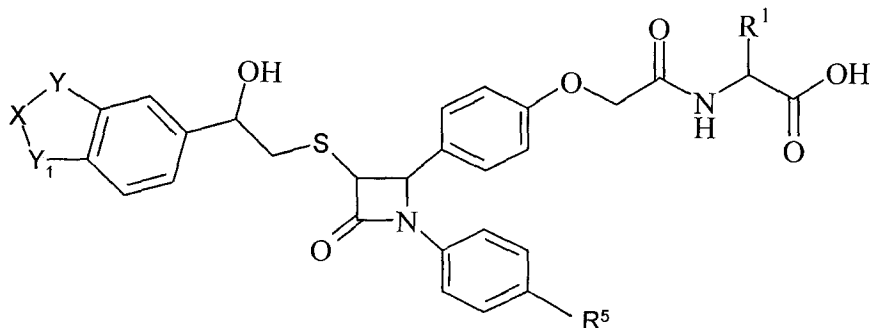


o un derivado activado del mismo; con una amina de fórmula (V):



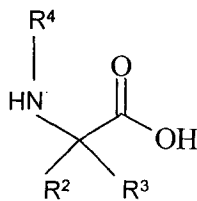
10

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



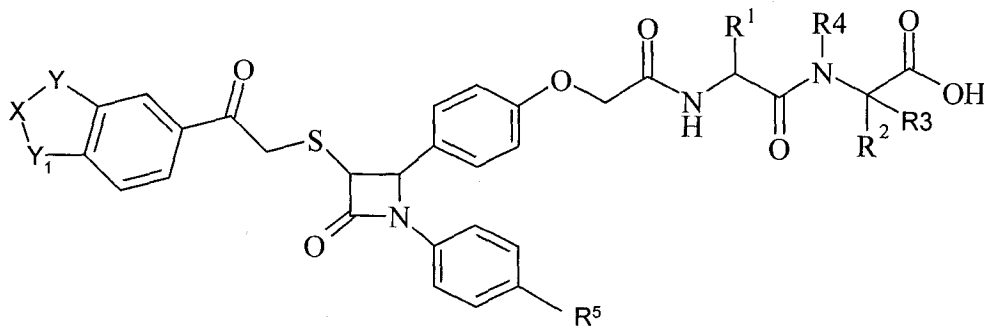
15

o un derivado activado del mismo, con una amina de fórmula (VII):



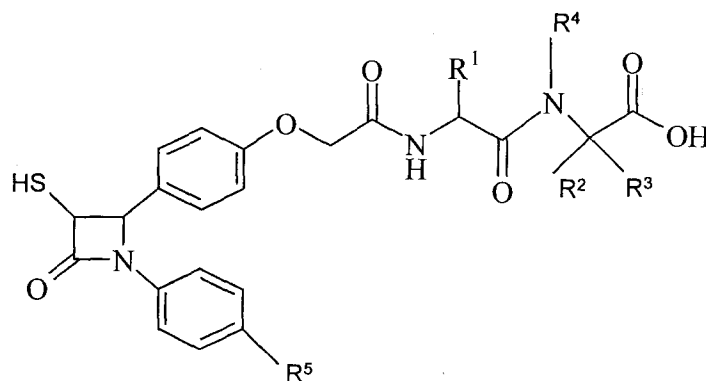
(VII)

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



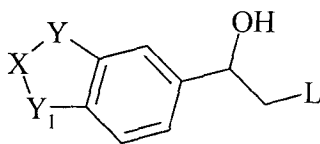
(VIII)

Proceso 5): reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

10 con un compuesto de fórmula (X):

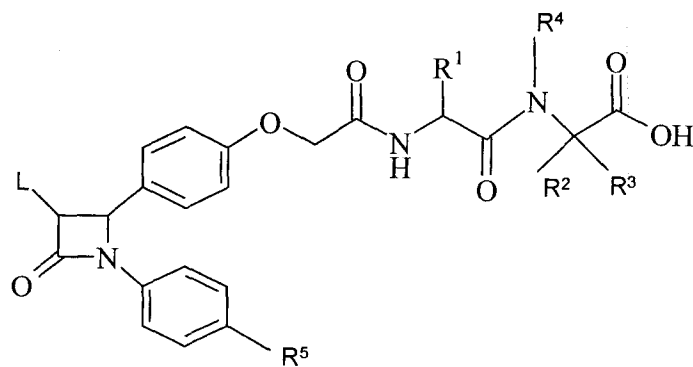


(X)

donde L es un grupo desplazable;

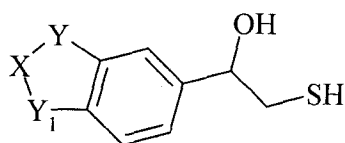
Proceso 6): reaccionar un compuesto de fórmula (XI):

213
208



(XI)

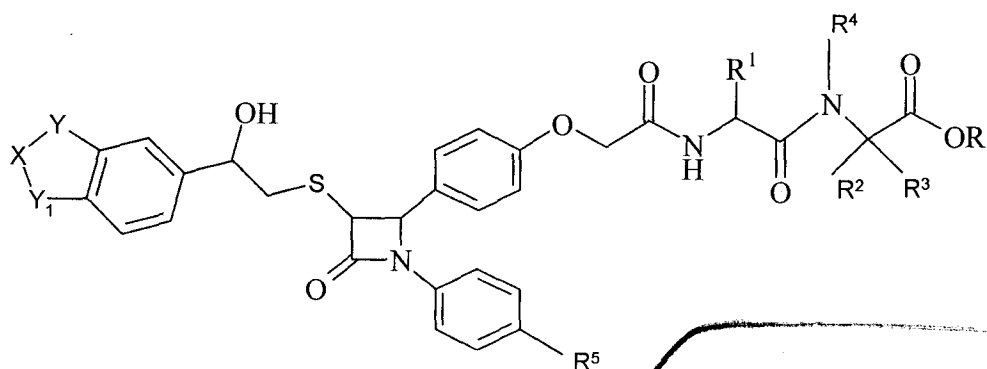
donde L es un grupo desplazable; con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

5

Proceso 7): Desesterificar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

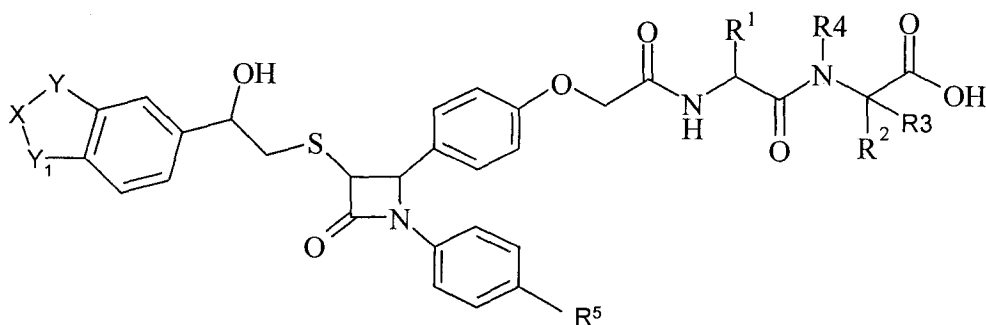
10 donde el grupo C(O)OR es un grupo éster.

214
209

RESUMEN

Nuevos derivados de la 2-azetidinona como inhibidores de la absorción del colesterol para el tratamiento de condiciones hiperlipidémicas

5



(I)

- 10 Compuestos de fórmula (I) (donde los grupos variables son como los definidos aquí), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales y profármacos de los mismos y su uso como inhibidores de la absorción del colesterol para el tratamiento de la hiperlipidemia son descritos. Los procesos para su fabricación y las composiciones farmacéuticas que los contienen también son descritos.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/SE2006/000765

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD IPC: ver hoja extra De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CPI														
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación) IPC: C07D, A61K Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda SE, DK, FI, NO clases anteriores Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados) EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA														
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES														
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°												
X	WO 2004005247 A1 (ASTRAZENECA AB ET AL), 15 de Enero de 2004 (15.01.2004), ver especialmente los compuestos 25, 26 y 30 --	1-20												
A	WO 9616037 A1 (SCHERING CORPORATION), 30 de Mayo de 1996 (30.05.1996) --	1-20												
A	US 5744467 A (BRIAN A. MCKITTRICK ET AL), 28 de Abril de 1998 (28.04.1998) --	1-20												
☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos. ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.														
<table border="0"> <tr> <td>* Categorías especiales de documentos citados:</td> <td>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención</td> </tr> <tr> <td>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante</td> <td>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado</td> </tr> <tr> <td>"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior</td> <td>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia</td> </tr> <tr> <td>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)</td> <td>"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes</td> </tr> <tr> <td>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada</td> <td></td> </tr> </table>			* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención	"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado	"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia	"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes	"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio		"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	
* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención													
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado													
"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia													
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes													
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio														
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada														
Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional 20 de Septiembre de 2006		Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional 04-10-2006												
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Fax.: + 46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Renzo C. Verboom/Eö Teléfono No.: + 46 8 782 25 00												

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/SE2006/000765

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 13-16
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
La reivindicaciones 13-16 se relaciona con un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como a métodos de diagnóstico
.../...
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud nacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la Regla 6.4(a)..

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de incención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la búsqueda internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud nacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ Dada que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

- Indicación en cuanto a la protesta**
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

212

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/SE2006/000785

~~212~~

Recuadro II.I

/Regla 39.1(iv). No obstante, una búsqueda ha sido realizada para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/SE2006/000765

213

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	BRIAN A. MCKITTRICK et al, "Synthesis of C3 Heteroatom-Substituted Azetidinones That Display Potent Cholesterol Absorption Inhibitory Activity", J. Med. Chem. 1998, vol. 41, pages 752-759 -- -----	1-20

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/SE2006/000765

Clasificación Internacional de Patentes (IPC)

C07D 205/08 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Descargue sus documentos de patente en www.prv.se

Los documentos de patentes citados pueden ser descargados en www.prv.se mediante los siguientes enlaces

- En English/Searches y advisory services/Cited documents (servicio en inglés) o
- E-tjänster/anförda dokument (servicio en sueco)

Use el número de solicitud como nombre de usuario.

La contraseña es **ZDWGIHWVKL**

Copias de los documentos pueden ser solicitadas a un costo de 50 SEK por copia desde PRV InterPat (número de teléfono 08-782 28 85)

La literatura citada, si hubiera, será anexada en formato de papel.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N^o
PCT/SE2006/000765

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004005247 A1	15/01/2004	AU 2003242850 A	00/00/0000
		BR 0312280 A	12/04/2005
		CA 2491789 A	15/01/2004
		CN 1665783 A	07/09/2005
		EP 1521742 A	13/04/2005
		GB 0215579 D	00/00/0000
		IS 7648 A	13/01/2005
		JP 2006501184 T	12/01/2006
		MX PA04012936 A	16/05/2005
		NO 20050016 A	01/03/2005
		PL 374725 A	31/10/2005
		US 20050239766 A	27/10/2005
		ZA 200410340 A	20/10/2005
WO 9616037 A1	30/05/1996	AT 213726 T	15/03/2002
		AU 698750 B	05/11/1998
		AU 4140196 A	17/06/1996
		BR 9509669 A	28/10/1997
		CA 2205202 A,C	30/05/1996
		CN 1083833 B,C	01/05/2002
		CN 1174548 A	15/02/1998
		CZ 289033 B	17/10/2001
		CZ 9701486 A	12/11/1997
		DE 69525643 D,T	26/09/2002
		DK 792264 T	22/04/2002
		EP 0792264 A,B	03/09/1997
		SE 0792264 T3	
		ES 2169162 T	01/07/2002
		FI 116220 B	14/10/2005
		FI 972099 A	16/05/1997
		HK 1002558 A	00/00/0000
		HU 77088 A	02/03/1998
		JP 2908031 B	21/06/1999
		JP 9512833 T	22/12/1997
		KR 235806 B	01/02/2000
		NO 308468 B	18/09/2000
		NO 972272 A	16/05/1997
		NZ 296720 A	29/03/1999
		PL 184310 B	30/09/2002
		PL 320092 A	15/09/1997
		PT 792264 T	31/07/2002
		RU 2159243 C	20/11/2000
		SK 61697 A	10/12/1997
		SK 283860 B	02/03/2004
		US 5624920 A	29/04/1997
		US 5633246 A	27/05/1997
		US 5744467 A	28/04/1998

216

Solicitud internacional N^o
PCT/SE2006/000765

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5744467 A	28/04/1998	AT 213726 T	15/03/2002
		AU 698750 B	05/11/1998
		AU 4140196 A	17/06/1996
		BR 9509669 A	28/10/1997
		CA 2202202 A, C	30/05/1996
		CN 1083833 B, C	01/05/2002
		CN 1174548 A	25/02/1998
		CZ 289033 B	17/10/2001
		CZ 9701486 A	12/11/1997
		DE 69525643 D, T	26/09/2002
		DK 792264 T	22/04/2002
		EP 0792264 A, B	03/09/1997
		SE 0792264 T3	
		ES 2169162 T	01/07/2002
		FI 116220 B	14/10/2005
		FI 972099 A	16/05/1997
		HK 1002558 A	00/00/0000
		HU 77088 A	02/03/1998
		JP 2908031 B	21/06/1999
		JP 9512833 T	22/12/1997
		KR 235806 B	01/02/2000
		NO 308468 B	18/09/2000
		NO 972272 A	16/05/1997
		NZ 296720 A	29/03/1999
		PL 184310 B	30/09/2002
		PL 320092 A	15/09/1997
		PT 792264 T	31/07/2002
		RU 2159243 C	20/11/2000
		SK 61697 A	10/12/1997
		SK 283860 B	02/03/2004
		US 5633246 A	27/05/1997
		WO 9616037 A	30/05/1996
		US 5624920 A	29/04/1997

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.005.180 MT/FOP 20060401/0.20.4rc.2.7
0-5	Petition The undersigned requests that the present International application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101809-1 WO
I	Title of Invention	CHEMICAL COMPOUNDS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ALLENFALK, Susanne
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DAHLSTRÖM, Mikael
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	FI
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	HUNEGNAW, Fana
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	KARLSSON, Staffan
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	LEMURELL, Malin
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-5-6	State of nationality	SE
III-5-7	State of residence	SE

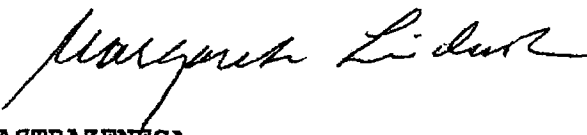
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	STARKE, Ingemar
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	22 June 2005 (22.06.2005)
VI-1-2	Number	0501465-9
VI-1-3	Country	SE
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VII-2-1	Date	22 June 2005 (22.06.2005)
VII-2-2	Number	SE 05/00363
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	89	-
IX-3	Claims	9	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	104	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 1572/06	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-18	other	ITS Report SE 05/00363	
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Margareta Linderöth	
X-1-3	Capacity		

101809-1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

APOSTILLE**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo****Lo cual se certifica****5. en Estocolmo****6. el 07.12.2007****7. por Björn Sandin****Notario Público****8. No 4721****9. Timbre/Sello:****10. Firma:**

224 224

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN LA APOSTILLA
Y EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCION,
OTORGADO POR LOS INVENTORES: SUSANNE ALENFALK, MIKAEL
DAHLSTRÖM, FANA HUNEGNAW, STAFFAN KARLSSON, MALIN
LEMURELL E INGEMAR STARKE, A LA SOCIEDAD **ASTRAZENECA AB**,
DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA, DEL SUECO AL
CASTELLANO.

BJÖRN SANDIN
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

ANNE- MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO

Brigard & Castro

BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Södertälje, Sweden

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

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

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

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.**

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

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

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

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

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

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

2
227
226

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

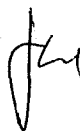
Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le **17 February 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Ireland**



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

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



[Handwritten signature] 27

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

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

CERTIFICADO

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

J. Ireland (Firma)

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



REPÚBLICA DE COLOMBIA



GAYIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Lugar de la oficina de registro		Lugar de oficina - Registraduría		Notaría	☒ Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9999
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARIA 32									

Apellido y nombres completos									
CASTRO DUQUE RAMIRO									
Documento de identificación (Clase y número)								Sexo (en Letras)	
C.C. No. 170322 DE BOGOTÁ								MASCULINO	

Lugar de la defunción									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.									
Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción			
Año 2004 Mes 10 Día 30 04:10 PM						No. 2094375			

Lugar que profiere la sentencia										Fecha de la sentencia									
Documento presentado										Nombre y cargo del funcionario									
Autorización judicial ☐ Certificado Médico ☒										ANDRÉS DÍAZ CAMPOS B.M. No. 79982662									

Apellido y nombres completos									
EDGAR DAVID REGINO H.									
Documento de identificación (Clase y número)								Firma	
C.C. No. 15030154 DE LORICA/ CORDOBA									

Apellido y nombres completos									
Documento de identificación (Clase y número)								Firma	

Apellido y nombres completos									
Documento de identificación (Clase y número)								Firma	

Fecha de inscripción				Notario que autoriza					
Año 2004 Mes 1 Día 02									
PARENTES: ALFONSO CASTRO									
MERCEDES DUQUE									

ESPACIO PARA NOTAS

219
49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134233- -00000-0000

Fecha: 2007-12-19 18:58:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 233



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M Nava Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

230

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 234

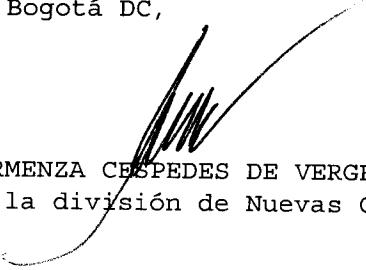
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	7 134233
	Solicitud internacional	PCT/SE2006/000765
	Fecha inicio fase nacional	22/01/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5429
	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,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall