

PETITORIO

AS: 105.793



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134842- -00000-0000

Fecha: 2007-12-20 16:56:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179FORMULARIO 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: Mikael DAHLSTRÖM, Staffan KARLSSON, Malin LEMURELL, Peter NORDBERG, Ingemar STARKE. Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, 431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, 431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, 431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, 431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, 431 83 Mölndal, SE (Respectivamente). Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente).		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/000761 Fecha 21-06-2006 Publicación Internacional No. WO 2006/137792 A1 Fecha 28-12-2006			
6 Título (54): NOVEDOSOS DERIVADOS DE 2-AZETIDINONA ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES HIPERLIPIDÉMICAS			
7 Clasificación Internacional (51): A61K 31/65; C07C 231/24, 239/26; A61P 31/00.			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	22-06-2005	0501469-1
9 Comprobante de pago No. 07-87,781		Fecha 20-12-2007	
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

NOTARIA 32

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

German Elíasz Morano L.
Notario

COMO SECRETARIO DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C. (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTÁ

CONFIRMACIÓN QUE:

La presente acta es fiel copia del original hallado del registro
civil de defunciones serial indicativo número 5562240
que se expide en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2008

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

NELSON FLORIAN G.
SECRETARIO DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
DECRETO 1134 DE 1988

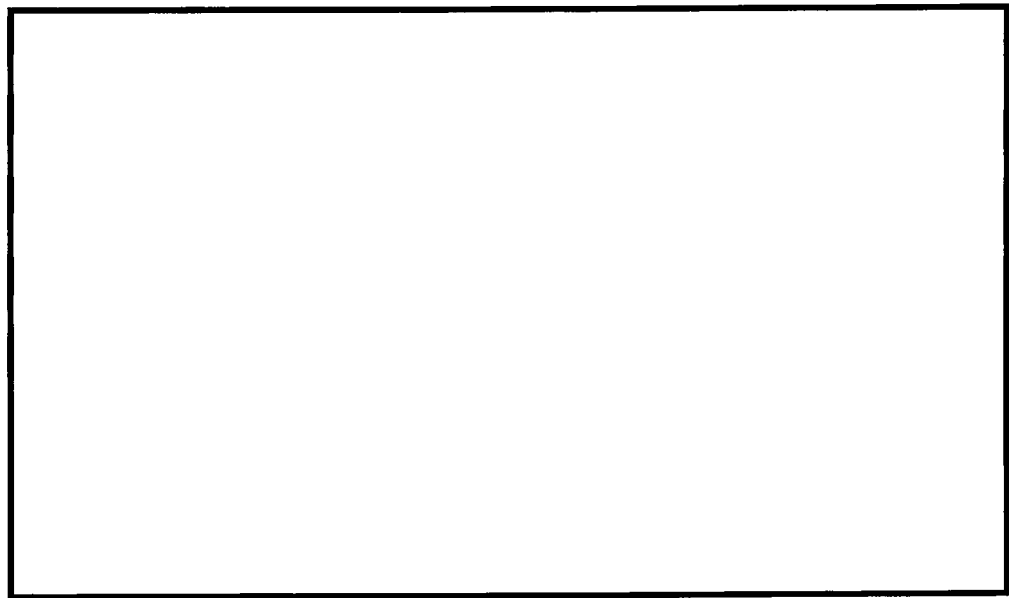
10

ANEXOS

Handwritten mark

- ☒ 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: *Handwritten signature*
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

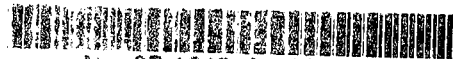
As. 105793

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 87,781
FECHA : OCTUBRE 25 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134842-00000-0000

Fecha: 2007-12-20 18:56:44 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64224566	25/10/2007	28,796,000.00

***** 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 2006/137792 A1(51) International Patent Classification:
C07D 405/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).(21) International Application Number:
PCT/SE2006/000761

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0501469-1 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

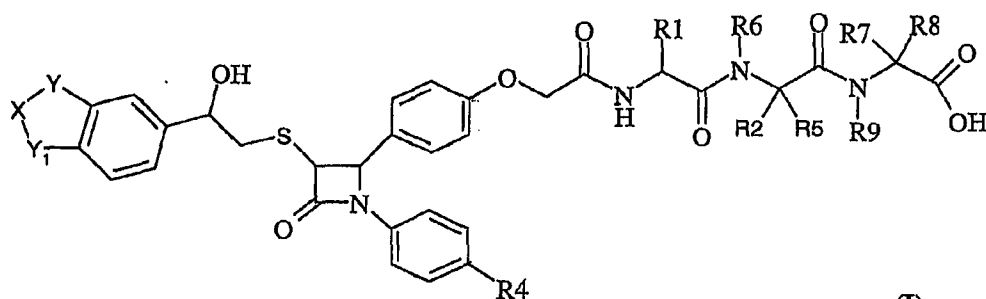
(75) Inventors/Applicants (for US only): DAHLSTRÖM,
Mikael [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431
83 Mölndal (SE). KARLSSON, Staffan [SE/SE]; As-
traZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
LEMURELL, Malin [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). NORDBERG, Peter
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). STARKE, Ingemar [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, 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, SI, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(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

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

(54) Title: NEW 2-AZETIDINONE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF HYPERLIPIDAEMIC CONDITIONS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and prodrugs thereof, and to their use as cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hyperlipidaemia. The invention also relates to processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them.

CHEMICAL COMPOUNDS |||

This invention relates to 2-azetidinone derivatives, or pharmaceutically acceptable
5 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
10 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
15 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
20 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).

The concentration of plasma cholesterol depends on the integrated balance of
endogenous and exogenous pathways of cholesterol metabolism. In the endogenous pathway,
25 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
30 not clear. The original hypothesis has been that cholesterol is crossing the intestine by
unspecific diffusion. But more recent studies are suggesting that there are specific transporters
involved in the intestinal cholesterol absorption. (See for instance New molecular targets for
cholesterol-lowering therapy Izzat, N.N., Deshazer, M.E. and Loose-Mitchell D.S. JPET
293:315-320, 2000.)

A clear association between reduction of total cholesterol and (LDL) cholesterol and decreased instance of coronary artery disease has been established, and several classes of pharmaceutical agents are used to control serum cholesterol. There major options to regulate plasma cholesterol include (i) blocking the synthesis of cholesterol by agents such as

5 HMG-CoA reductase inhibitors, for example statins such as simvastatin and fluvastatin, which also by up-regulation of LDL-receptors will promote the cholesterol removal from the plasma; (ii) blocking the bile acid reabsorption by specific agents resulting in increased bile acid excretion and synthesis of bile acids from cholesterol with agents such as bile acid binders, such as resins e.g. cholestyramine and cholestipol; and (iii) by blocking the intestinal

10 uptake of cholesterol by selective cholesterol absorption inhibitors. High density lipoprotein (HDL) elevating agents such as fibrates and nicotinic acid analogues have also been employed.

Even with the current diverse range of therapeutic agents, a significant proportion of the hypercholesterolaemic population is unable to reach target cholesterol levels, or drug

15 interactions or drug safety preclude the long term use needed to reach the target levels.. Therefore there is still a need to develop additional agents that are more efficacious and are better tolerated.

Compounds possessing such cholesterol absorption inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/02048, WO 94/17038,

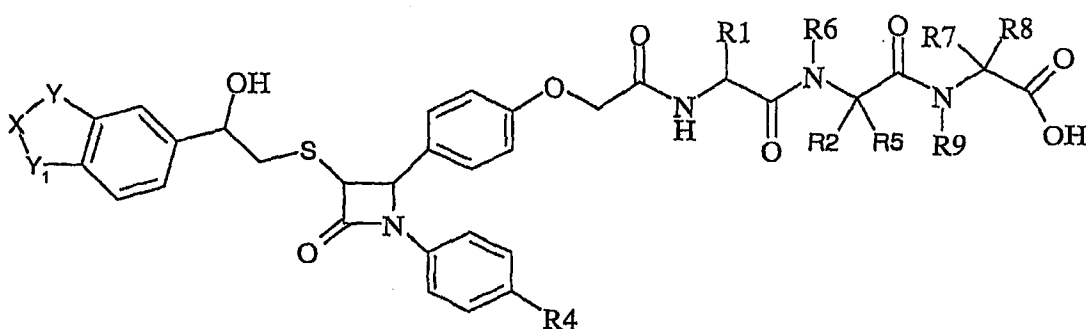
20 WO 95/08532, WO 95/26334, WO 95/35277, WO 96/16037, WO 96/19450, WO 97/16455, WO 02/50027, WO 02/50060, WO 02/50068, WO 02/50090, WO 02/66464, WO 04/000803, WO 04/000804, WO04/000805, WO04/01993, WO04/010948, WO04/043456 WO 04/043457, WO 04/081002, WO05/000353, WO05/021495, WO05/021497, WO05/033100, US 5756470, US 5767115, US 20040180860, US20040180861 and US RE37721.

25 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

30 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):

5



10

I

wherein:

X is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

15 Y is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

Y_1 is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

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

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

R², R⁵, R⁷ and R⁸ are independently hydrogen, a branched or unbranched C₁₋₆alkyl,

20 C₃₋₆cycloalkyl or 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*-(C₁₋₆alkyl)amino, *N,N*-(C₁₋₆alkyl)₂amino, C₁₋₆alkylS(O)_a, C₃₋₆cycloalkyl, aryl or aryl C₁₋₆alkylS(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, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, or

25 cyano;

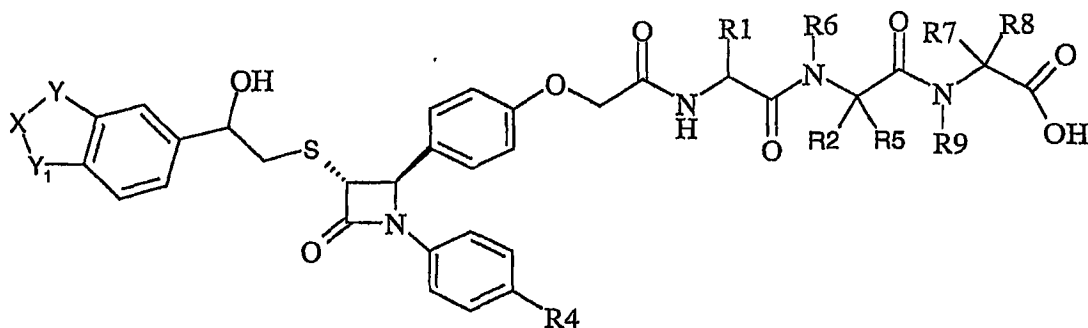
R⁴ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, halo or C₁₋₆alkoxy;

R⁶ and R⁹ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, or arylC₁₋₆ alkyl;

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

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

In one aspect of the invention it is provided for a compound of formula I2:



5

I2

wherein variable groups are defined above as for formula (I). What is said further for formula (I) will, apart from the process schemes below, apply also to formula (I2).

- 10 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
- 15 '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
- 20 groups or the substituents being chosen from two or more of the specified groups.

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

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 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, C₃₋₆cycloalkoxycarbonyloxyC₁₋₆alkyl esters for example 1-cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters for example 5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; and C₁₋₆alkoxycarbonyloxyethyl esters for example 1-methoxycarbonyloxyethyl and may be formed at any carboxy group in the compounds of this invention.

12 10

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

5 α -acyloxyalkyl ethers include acetoxymethoxy and 2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy. A selection of *in vivo* hydrolysable ester forming groups for hydroxy include alkanoyl, benzoyl, phenylacetyl and substituted benzoyl and phenylacetyl, alkoxycarbonyl (to give alkyl carbonate esters), dialkylcarbamoyl and *N*-(dialkylaminoethyl)-*N*-alkylcarbamoyl (to give carbamates), dialkylaminoacetyl and carboxyacetyl. Examples of substituents on benzoyl
10 include morpholino and piperazino linked from a ring nitrogen atom via a methylene group to the 3- or 4- position of the benzoyl ring.

A suitable value for an *in vivo* hydrolysable amide of a compound of the formula (I), or other compounds disclosed herein, containing a carboxy group is, for example, a *N*-C₁₋₆alkyl or *N,N*-di-C₁₋₆alkyl amide such as *N*-methyl, *N*-ethyl, *N*-propyl, *N,N*-dimethyl,
15 *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 encompasses all such optical, diastereoisomers and geometric isomers that possess cholesterol absorption inhibitory activity.

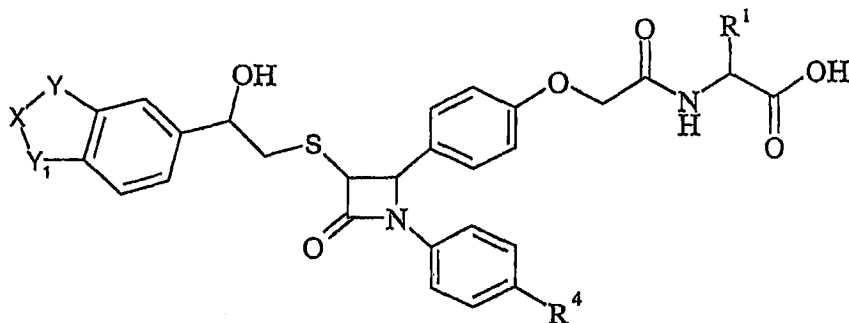
20 The invention relates to any and all tautomeric forms of the compounds of the formula (I) that possess cholesterol absorption inhibitory activity.

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

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

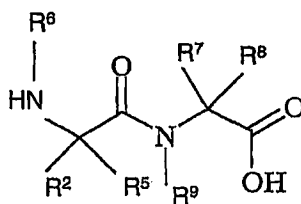
Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound
30 of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprises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

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



(VI)

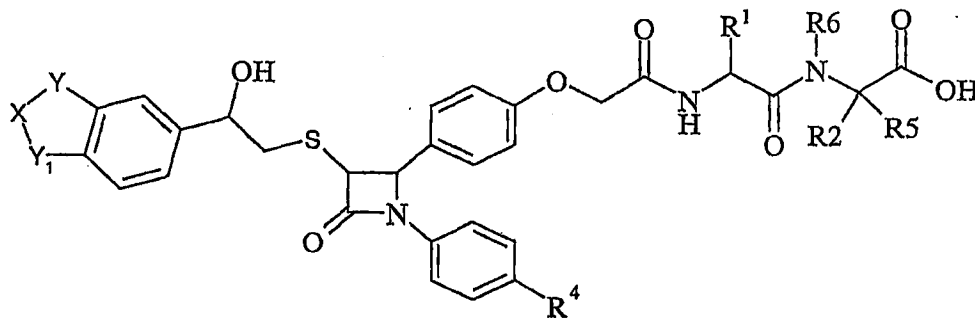
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

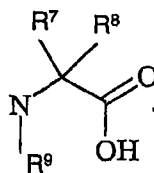
5

Process 3a): reacting an acid of formula (VIa):



(VIa)

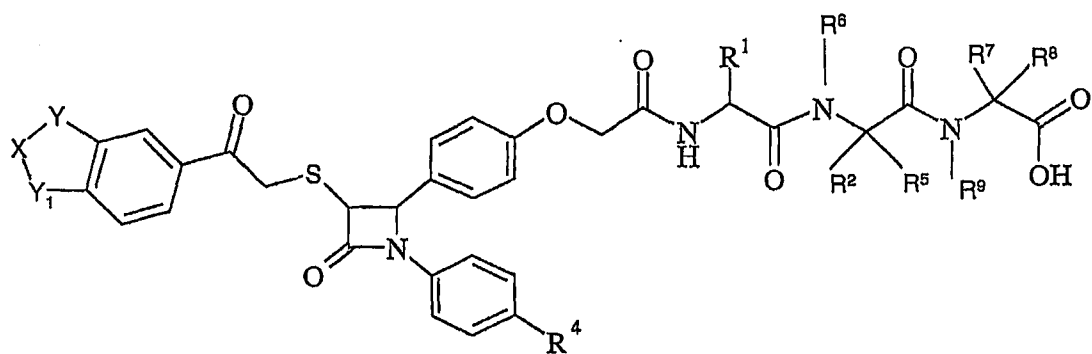
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VIIa):



(VIIa)

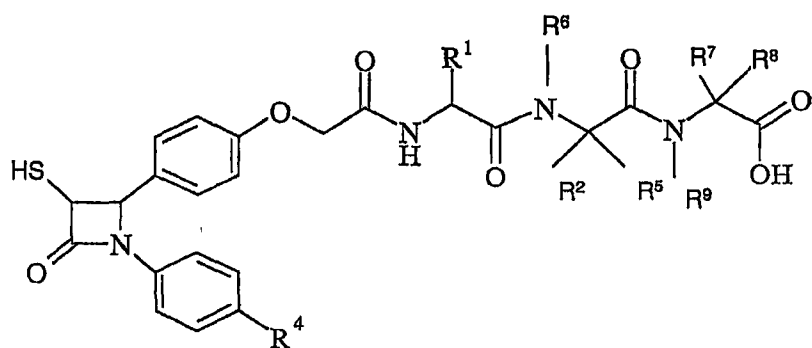
10

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



(VII)

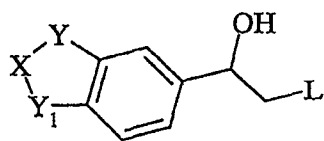
Process 5): reacting a compound of formula (IX):



(IX)

5

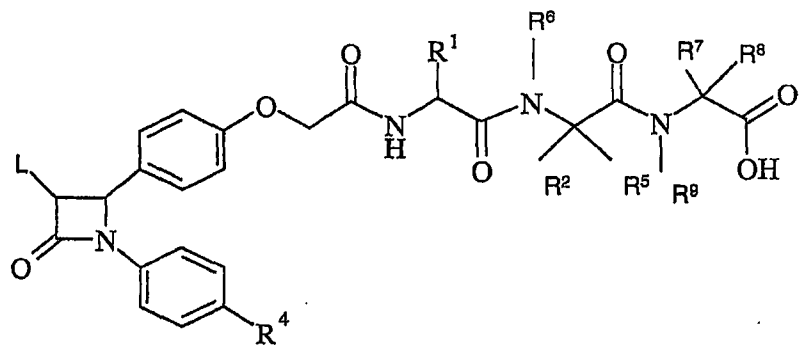
with a compound of formula (X):



(X)

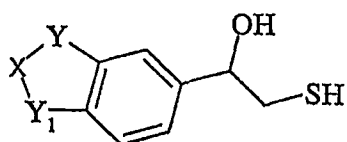
wherein L is a displaceable group;

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



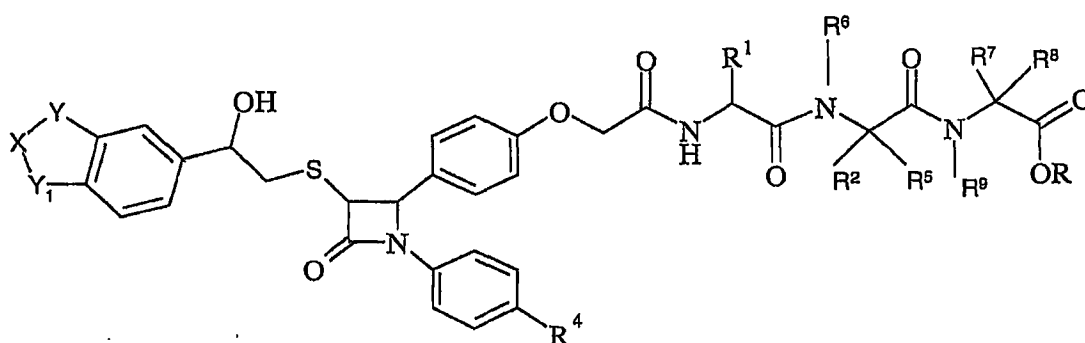
(XI)

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;

and thereafter if necessary or desirable:

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

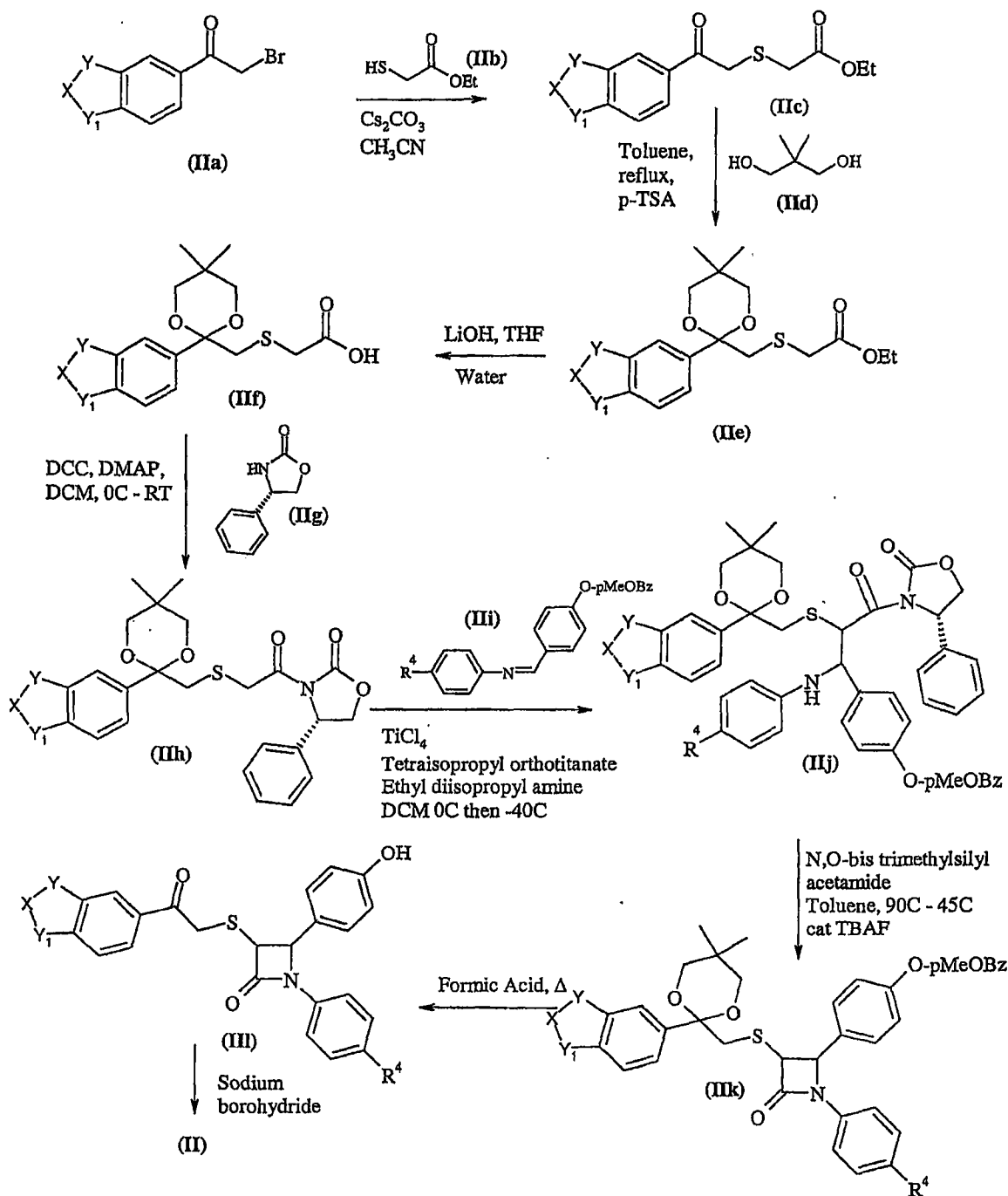
- The starting materials used in the present invention can be prepared by modifications of the routes described in EP 0 792 264 B1. Alternatively they can be prepared by the
- 20 following reactions.

Process 1): Alcohols of formula (II) may be reacted with compounds of formula (III) in the presence of a base for example an inorganic base such as sodium carbonate, or an organic base such as 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 (II) may be prepared according to the following scheme:



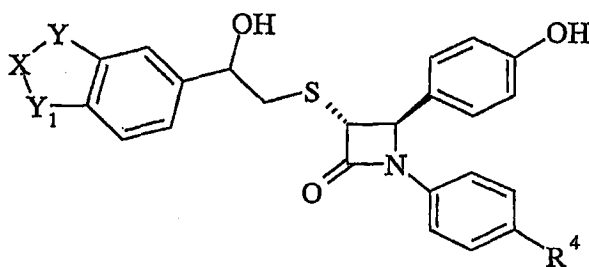
Scheme 1

5 wherein pMeOBz is para methoxy benzyl.

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

- 5 Another aspect of the present invention provides a process for preparing a compound of formula (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:

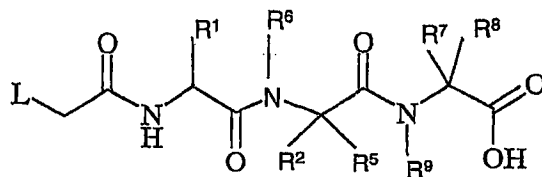
Process 1) reacting a compound of formula (II2):



10

(II2)

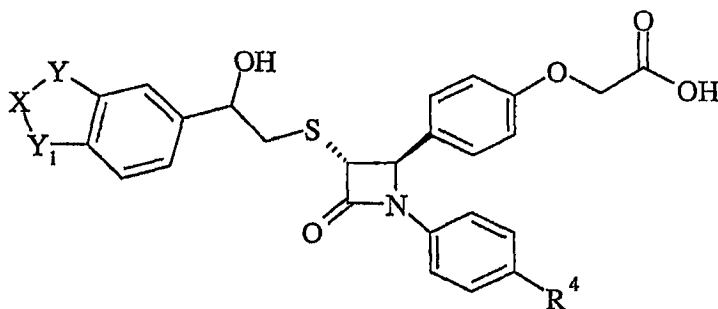
with a compound of formula (III):



(III)

- 15 wherein L is a displaceable group;

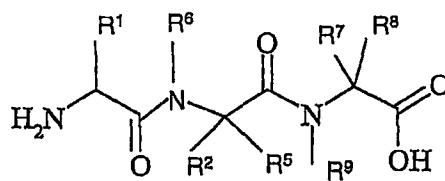
Process 2) reacting an acid of formula (IV2):



(IV)

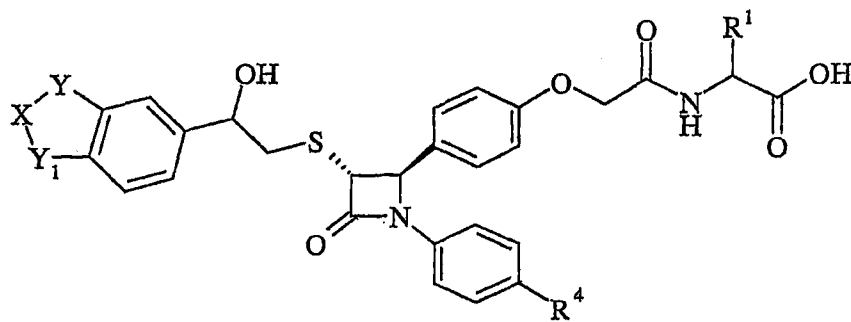
or an activated derivative thereof; with an amine of formula (V):

- 13 -



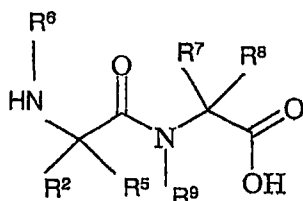
(V)

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



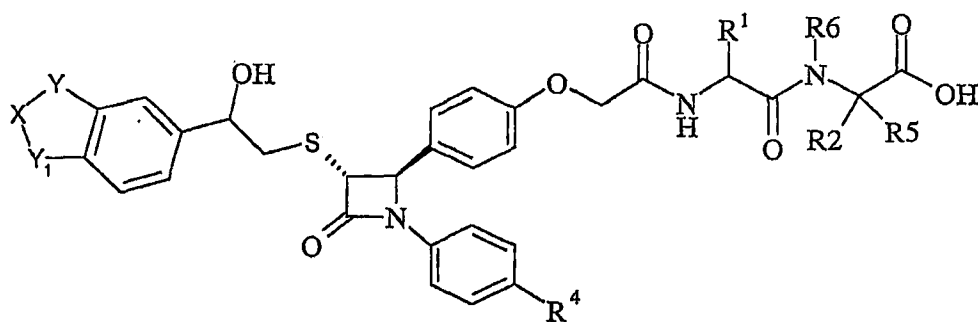
(VI2)

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



(VII)

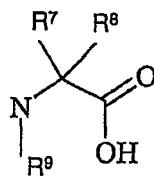
Process 3a): reacting an acid of formula (VI2a):



(VI2a)

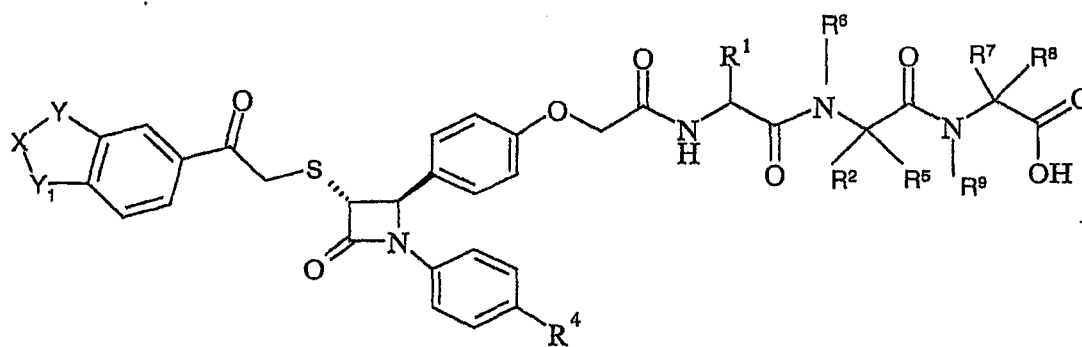
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VIIa):

- 14 -



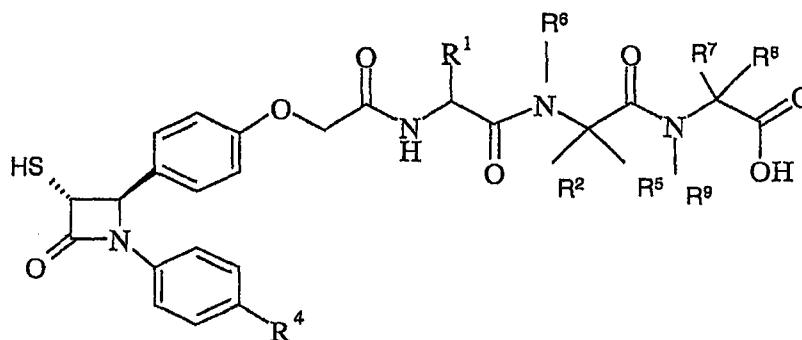
(VIIa)

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



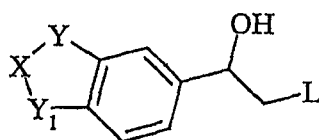
(VIII2)

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



(IX2)

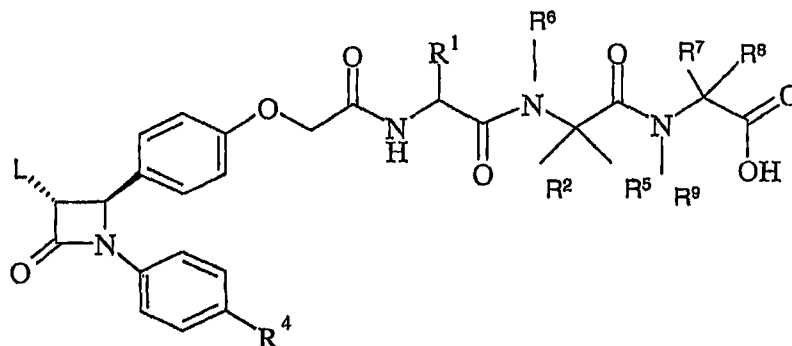
10 with a compound of formula (X):



(X)

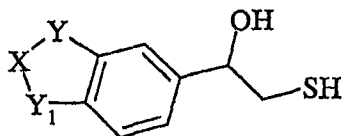
wherein L is a displaceable group;

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



(XI2)

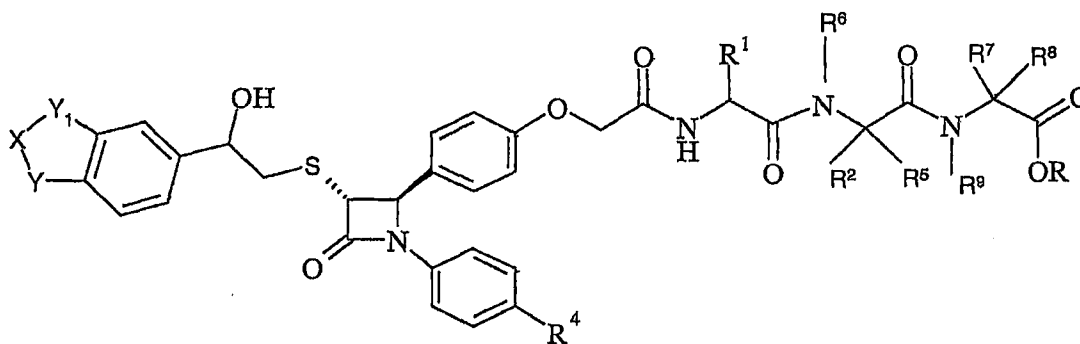
wherein L is a displaceable group; with a compound of formula (XII):



(XII)

5

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



(XIII2)

- 10 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);
 - ii) removing any protecting groups;
 - iii) forming a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug; or
- 15 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.

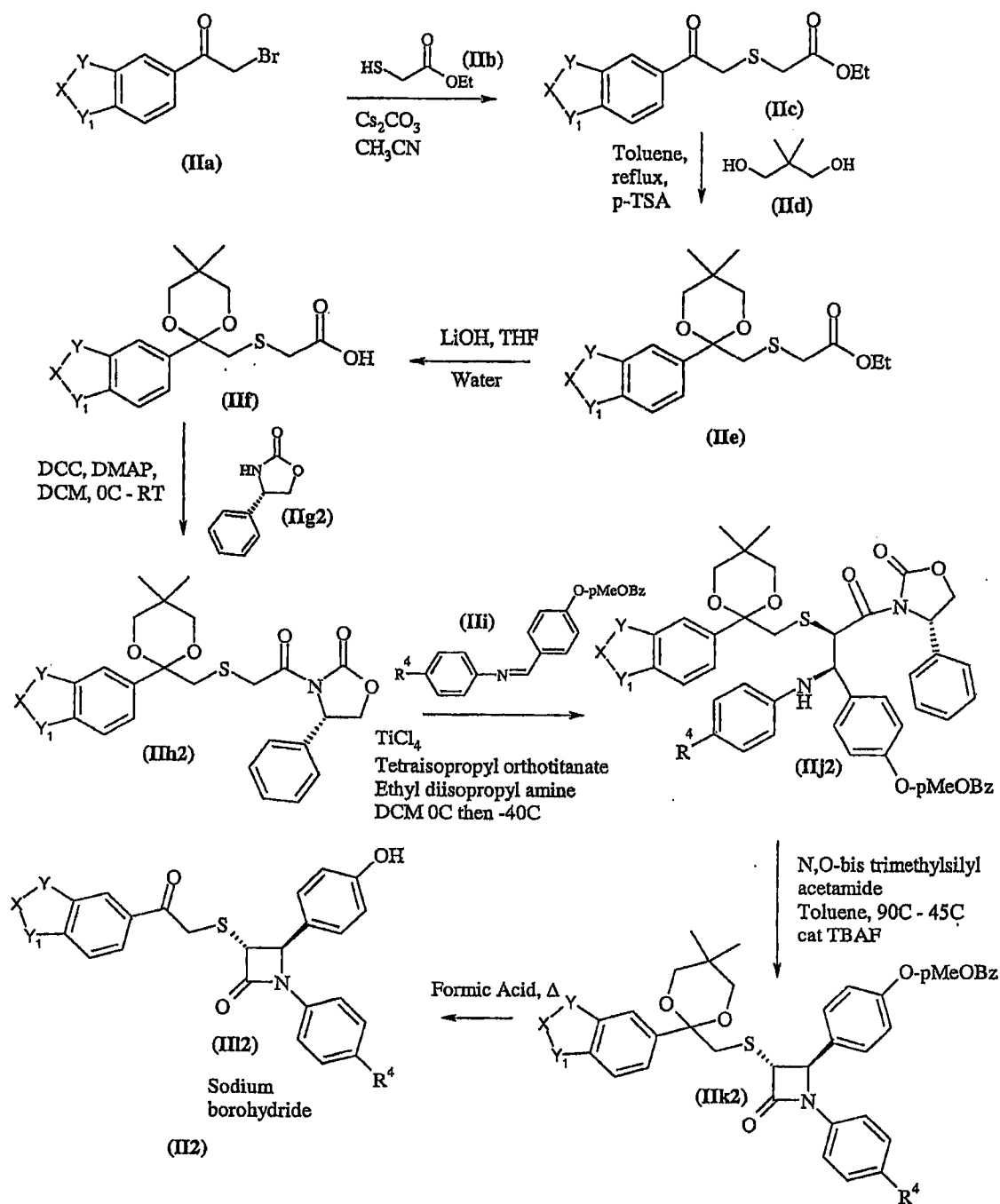
C(O)OR is an ester group, suitable values for C(O)OR are methoxycarbonyl,

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.

- 5 *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 at or near reflux.

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



Scheme 1

wherein pMeOBz is para methoxy benzyl.

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

2412

WO 2006/137792

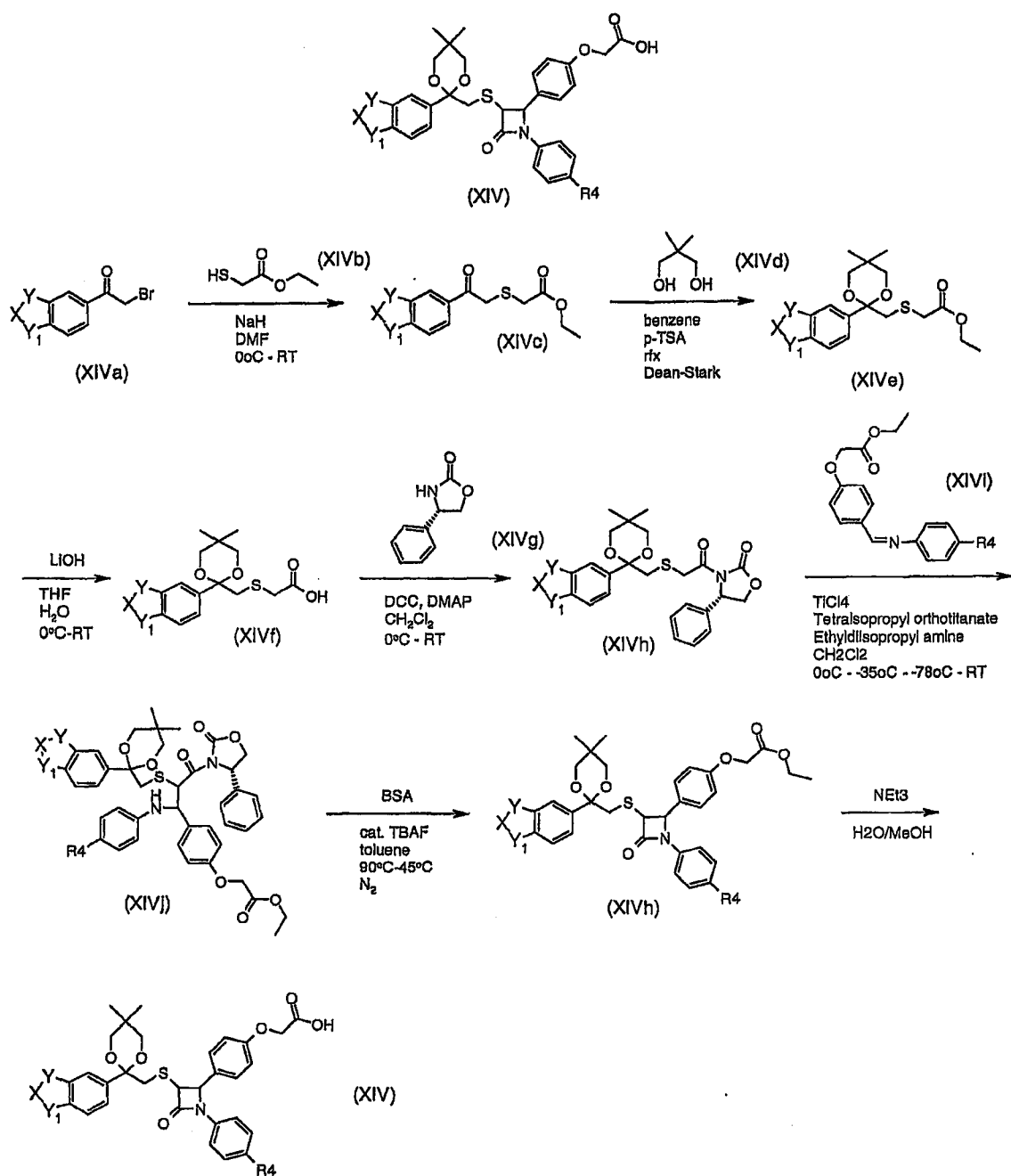
PCT/SE2006/000761

- 18 -

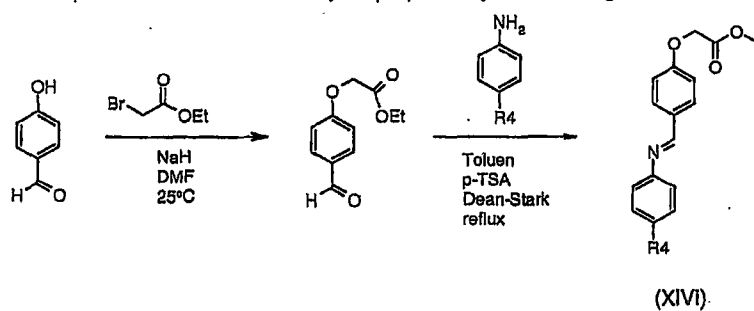
A compound of formula (III) may also be reacted with a compound of formula (XIV).

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

5



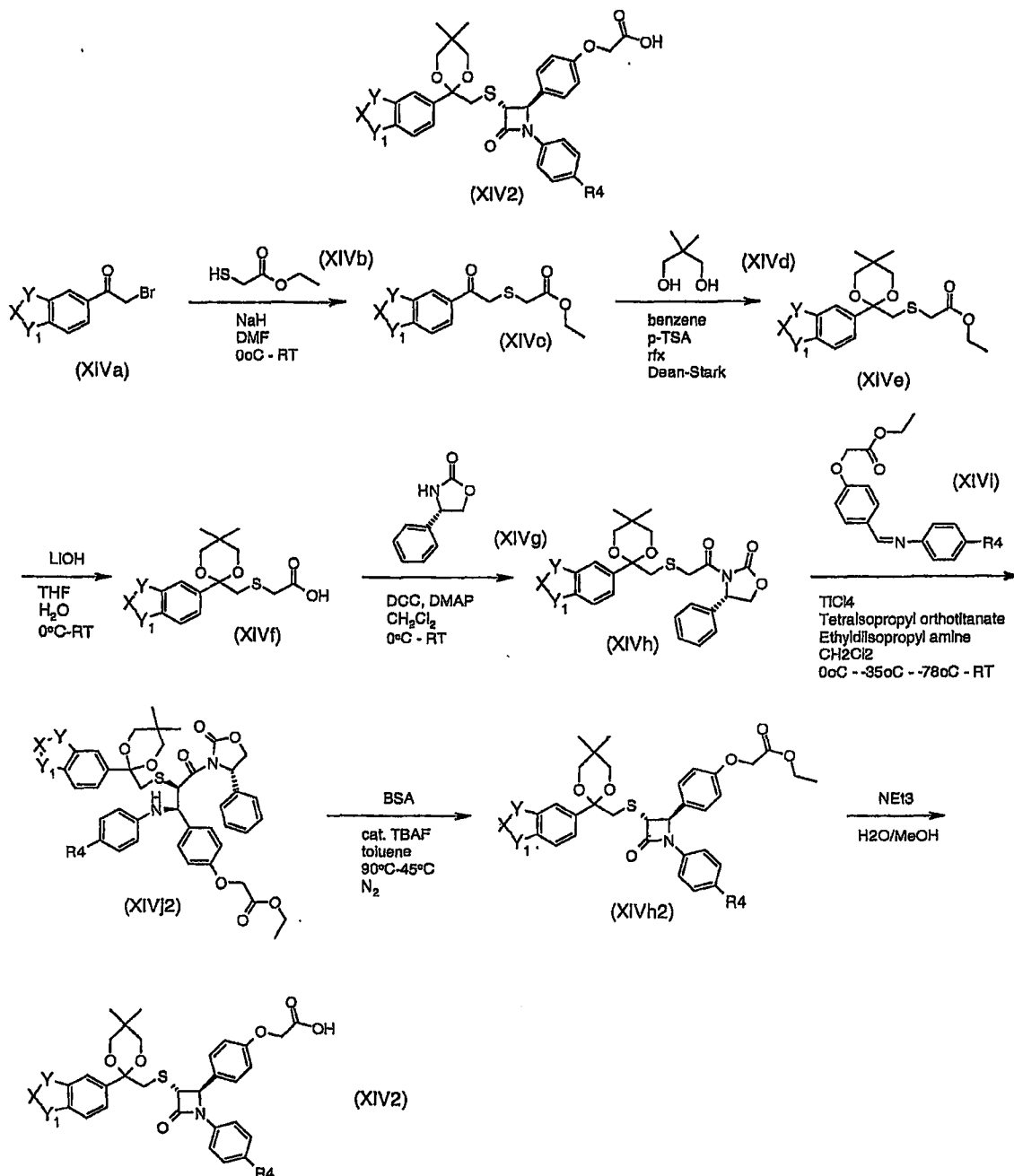
Compounds of formula (XIV) may be prepared by the following route:



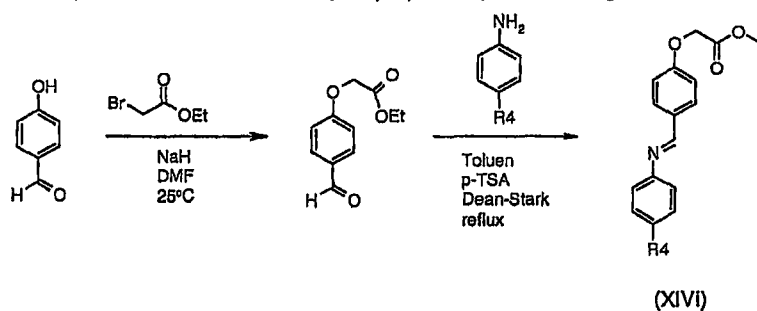
5 A compound of formula (III) may also be reacted with a compound of formula (XIV2).

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

2X25



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



28-26

For XIV and XIV2 both, the following applies:

5

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 dicyclohexyl-carbodiimide, optionally in the presence of a catalyst such as

10 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 performed at a temperature in the range of -40 to 40°C.

15 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 described above. The reaction may conveniently be performed at a temperature in the range of
20 -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 of *Scheme I*.

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

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

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

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.

- 5 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.

- Process 7)*: Esters of formula (XIII) may be deprotected under standard conditions such as
10 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).

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

- 30 It will also be appreciated that in some of the reactions mentioned herein it may be necessary/desirable to protect any sensitive groups in the compounds. The instances where protection is necessary or desirable and suitable methods for protection are known to those skilled in the art. Conventional protecting groups may be used in accordance with standard

practice (for illustration see T.W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1999). Thus, if reactants include groups such as amino, carboxy or hydroxy it may be desirable to protect the group in some of the reactions mentioned herein.

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

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

In vivo testing of cholesterol absorption inhibitors (A)

- 10 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
15 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,
20 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.

25 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
30 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 $\mu\text{mol/kg}$ of Example 1 gave 36% inhibition of ^{14}C -cholesterol absorption (procedure A).

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, as defined hereinbefore in association with a pharmaceutically-acceptable diluent or carrier.

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

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

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

According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of 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
30 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

33-31

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.

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

10 According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, 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
15 cholesterol lowering effect is stated, suitably this relates to the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man. Additionally is relates to the treatment of dyslipidemic conditions and disorders such as hyperlipidaemia, hypertriglyceridemia, hyperbetalipoproteinemia (high LDL), hyperprebetalipoproteinemia (high VLDL), hyperchylomicronemia, hypolipoproteinemia, hypercholesterolemia, hyperlipoproteinemia
20 and hypoalphalipoproteinemia (low HDL) in a warm-blooded animal, such as man.

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

The production of a cholesterol absorption inhibitory effect or a cholesterol lowering effect also relates to a method of treating and/or preventing atherosclerotic lesions, a method

74-32

of preventing plaque rupture and a method of promoting lesion regression. Furthermore it relates to a method of inhibiting monocytes-macrophage accumulation in atherosclerotic lesions, a method of inhibiting expression of matrix metalloproteinases in atherosclerotic lesions, a method of inhibiting the destabilization of atherosclerotic lesions, a method for
5 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
10 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
15 salt or a prodrug thereof may also have value in the treatment or prevention of 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
20 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.

25 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.

30 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

2 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

5 hypolipidaemic agent for the conjoint treatment of hyperlipidaemia.

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with cholesterol biosynthesis inhibitors, or pharmaceutically acceptable salts,

10 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.

15 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

20 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

25 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

30 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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
10 prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

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

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically
20 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, 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
25 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
30 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

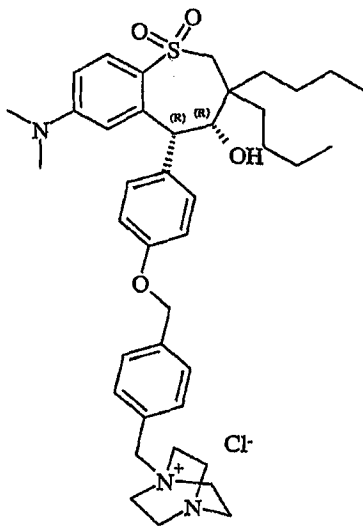
624 595, EP 864 582, EP 869 121 and EP 1 070 703, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482 and EP 597 107 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference. Particularly the named examples of these patent applications are incorporated herein by reference. More
5 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 benzothiepins, 1,2-benzothiazepines, 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5-benzothiadiazepines.

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

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

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



20

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:

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

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

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

5 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;

10 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-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-

15 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;
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;
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 1-44 of WO 03/020710, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and the compounds of

25 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 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-

30 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;

- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(*S*)-1-carbamoyl-2-hydroxyethyl]carbamoyl}benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(hydroxycarbamoylmethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
 5 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-
 10 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-
 15 benzothiazepine;
 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
 20 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;
 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*-
 25 dimethylaminosulphamoyl)ethyl]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.

- 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
 30 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 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;
- 5 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-
- 10 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
- 15 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-(R)-3-ethyl-3-butyl-4-hydroxy-5-(R)-5-phenyl-7-bromo-8-(N-{(R)- α -[N-(carboxymethyl)carbamoyl]benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine;
- 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-
- 20 benzothiazepine;
- 3,5-*trans*-1,1-dioxo-3-ethyl-3-butyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepine ammonia salt;
- 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-
- 25 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;
- 30 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

Examples 1-4 are incorporated herein by reference. Claims 1-8 of WO 03/022830 are also incorporated herein by reference. A particular IBAT inhibitor selected from WO 03/022830 for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of:

- 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-4-hydroxy-5-phenyl-7-(*N*-{(R)- α -[*N*-
 5 (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
 10 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
 15 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-
 20 ethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
 benzothiadiazepine;
 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxy-2-(R)-
 hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
 benzothiadiazepine;
 25 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-
 30 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;
- 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-
- 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-
- 10 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-
- 15 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;
- 20 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;
- 25 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

A particular IBAT inhibitor for use in combination with compounds of the present invention is selected from any one of Examples 1-7 of WO 03/091232, 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

30 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;
- 10 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
- 15 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.
- 20 Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory for use in combination with 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;
- 25 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;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-((S)-1-carboxy-2-methylbutyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

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

15745

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-methylthioethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-methylsulphinylethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-(*S*)-1-carboxy-2-mesylyethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 10 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;
- 15 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-benzothiazepine;
- 20 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
- 25 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.

- 30 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.

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

- According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
- a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a first unit dosage form;
- 25 b) an 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 a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:
- 30 a) a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;

- b) an 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
5 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
10 treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of an IBAT inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug
15 thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

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

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof. Suitable PPAR alpha
30 and/or gamma and/or delta agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 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

5 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-

10 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

15 In one aspect of the invention there is provided a combination of a compound of formula (I) with a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist for instance (S)-2-ethoxy-3-[4-(2-{4-methanesulphonyloxyphenyl}ethoxy) phenyl]propanoic acid (tesaglitazar) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20 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

25 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

30 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
5 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:

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

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, and a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or a pharmaceutically
25 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.

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
30 (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of a PPAR alpha and/or gamma 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.

- 5 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
- 10 (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 nicotinic acid, niceritrol, nicofuranose, NIASPAN® and acipimox.
- 15 HM74A receptor agonists may be anthranilic acid derivatives described in WO-2005016867 and WO-2005016870.

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

20

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 HM74A receptor agonists or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

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

5 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.

5 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
10 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.

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

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

In another aspect of the invention, the compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, may be administered in association with a bile acid sequestrant or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate

of such a salt or a prodrug thereof. Suitable bile acid sequestrants include cholestyramine, 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
5 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
10 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
15 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
20 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.

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

5 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

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

15 analogs is FM-VP4.

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

20 and its associated complications, these include biguanide drugs, for example metformin, phenformin and buformin, insulin (synthetic insulin analogues, amylin) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors). An example of an alpha-glucosidase inhibitor is acarbose or voglibose or miglitol. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide or nateglinide.

25 In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt, may be administered in association with a sulfonylurea for example: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chloropropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybuthiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolclamide and tolazamide. Preferably the

30 sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride. Therefore the present invention includes administration of a compound of the present invention in conjunction with one, two or more existing therapies described in this

5 paragraph. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications will be those known in the art and approved for use by regulatory bodies for example the FDA and may be found in the Orange Book published by the FDA. Alternatively smaller doses may be used as a result of the benefits derived from the combination.

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
10 prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from Group X:

- an antihypertensive compound (for example althiazide, benzthiazide, captopril, carvedilol, chlorothiazide sodium, clonidine hydrochloride, cyclothiazide, delapril
15 hydrochloride, dilevalol hydrochloride, doxazosin mesylate, fosinopril sodium, 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);
20 ➤ 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, fosinoprillic acid, glycopril, hemorphan-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril,
25 quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat);
30

- an angiotensin II receptor antagonist (for example candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan);
- an andrenergic blocker (for example bretylium tosylate, dihydroergotamine so mesylate, phentolamine mesylate, solypertine tartrate, zolertine hydrochloride, carvedilol or labetalol hydrochloride); an alpha andrenergic 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, flestolol 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;
- an andrenergic stimulant (for example combination product of chlorothiazide and methyldopa, the combination product of methyldopa hydrochlorothiazide and methyldopa, clonidine hydrochloride, clonidine, the combination product of chlorthalidone and clonidine hydrochloride and guanfacine hydrochloride);
- 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);
- 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 hydrochloride, tosifen or verapamil hydrochloride);
- vasodilators for example coronary vasodilators (for example fostedil, azaclozine hydrochloride, chromonar hydrochloride, clonitrate, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, droprenilamine, erythryl tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide

- mononitrate, lidoflazine, mioflazine hydrochloride, mixidine, molsidomine, nicorandil, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerine, oxprenolol hydrochloride, pentrinitrol, perhexiline maleate, prenylamine, propatyl nitrate, terodiline hydrochloride, tolamolol and verapamil);
- 5 ➤ anti-coagulants (selected from argatroban, bivalirudin, dalteparin sodium, desirudin, dicumarol, Iyapolate sodium, nafamostat mesylate, phenprocoumon, tinzaparin sodium and warfarin sodium);
- 10 ➤ 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);
- 15 ➤ fibrinogen receptor antagonists (for example roxifiban acetate, fradafiban, orbofiban, lotrafiban hydrochloride, tirofiban, xemilofiban, monoclonal antibody 7E3 and sibrafiban)
- 20 ➤ platelet inhibitors (for example cilostezol, clopidogrel bisulfate, epoprostenol, epoprostenol sodium, ticlopidine hydrochloride, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindae, indomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone and piroxicam, dipyridamole);
- 25 ➤ platelet aggregation inhibitors (for example acadesine, beraprost, beraprost sodium, ciprostone calcium, itezigrel, lifarizine, lotrafiban hydrochloride, orbofiban acetate, oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban and xemilofiban)
- 30 ➤ hemorrhheologic agents (for example pentoxifylline);
- lipoprotein associated coagulation inhibitors;
- 25 ➤ Factor VIIa inhibitors;
- Factor Xa inhibitors;
- low molecular weight heparins (for example enoxaparin, nardropan, dalteparin, certroparin, parnaparin, reviparin and tinzaparin);
- 30 ➤ 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
- 5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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.

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

Examples

The invention will now be illustrated in the following non limiting Examples, in which
10 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
15 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;
20 (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-
25 400 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;
30 Mass spectra were recorded on one of the following instruments: LCT, QTOF, ZQ Mass spectrometer, all from Waters.
LC-MS:

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:

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

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, switching positive and negative ionization mode. UV spectra were

- 10 collected by a Agilent 1100 PDA or Waters 2996 DAD and the evaporative light scattering (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

- 15 (MH⁺).

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

- 20 suitable composition;

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

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

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

- | | | |
|----|-------|--|
| 25 | 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; |
| | MeCN | acetonitrile; |
| 30 | TFA | trifluoroacetic acid; |
| | DMAP | 4-(dimethylamino)pyridine; |
| | BSA | <i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamide; and |
| | TBAF | tetrabutylammonium fluoride; |

NMM *N*-methyl morpholine;
TEA triethylamine;
DBN 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-ene.

5 Examples

Example 1

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-β,β-dimethyl-D-phenylalanylglycine

To a stirred solution of *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-β,β-dimethyl-D-phenylalanine, (23.2 mg, 0.031 mmol), in DCM (2 ml) were added EDC (8.5 mg, 0.044 mmol) and *tert*-butyl glycinate hydrochloride (7.7 mg, 0.046 mmol). DMAP (3.8 mg, 0.031 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 3 hours. Analysis with LC-MS showed the *tert*-butyl ester of the title compound, *M/z*: 854.64 (*M*-1). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in formic acid (2 ml). The resulting reaction mixture was stirred for 3 hours. The formic acid was co-evaporated with toluene. The residue was dissolved in methanol (3 ml) and triethylamine (0.200 μl, 1.44 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. A gradient from 20 to 50 % MeCN in 0.1M NH₄OAc buffer was used as eluent. The pure fractions were collected, some of the MeCN was removed under reduced pressure. After lyophilisation, the title compound was obtained. H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.31 (s, 6H), 2.76-2.91 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.21 (b, 1H), 4.39-4.50 (m, 4H), 4.55-4.69 (m, 2H), 5.00 (b, 1H), 6.57-6.65 (m, 1H), 6.88-7.00 (m, 3H), 7.02-7.25 (m, 8H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.66 (t, 1H), 7.85 (b, 1H), 8.14 (d, 1H). *M/z*: 797.22 (*M*-1).

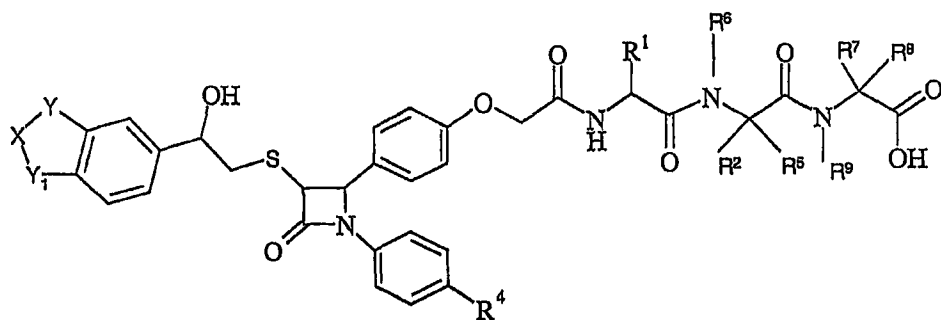
Example 2

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-alanylglycine

5

To a solution 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 (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-
10 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-[(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}acetate) had been formed. Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanylglycine (0.014 g, 0.047 mmol) and lithium chloride (0.025 g, 0.593 mmol) were added and the mixture was allowed to stir at room
15 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 0.73-1.65 (m, 13H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.70-
20 2.88 (m, 6H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.95-7.33 (m, 11H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H).

The following compounds could be prepared by the procedure of Example 1, but wherein
25 different protecting groups may be used. R1, R6, R8 and R9 are hydrogen in the following examples. R4 is fluoro in the following examples



Ex.	X,Y	Y1	R2	R5	R7
3	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
4	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H
5	CH ₂ CH ₂	O	cyclohexyl	H	H
6	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
7	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
8	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H
9	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	H
10	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H
11	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
12	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	H
13	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H
14	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
15	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	C ₆ H ₅
16	CH ₂ CH ₂	O	cyclohexyl	H	C ₆ H ₅
17	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ cyclohexyl	H	C ₆ H ₅
18	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	C ₆ H ₅
19	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	C ₆ H ₅
20	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
21	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅
22	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅
23	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₆ H ₅
24	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₅

25	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₅
26	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
27	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
28	CH ₂ CH ₂	O	cyclohexyl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
29	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ cyclohexyl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
30	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
31	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
32	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
33	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
34	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
35	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
36	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
37	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ OH
38	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₂ OH
39	CH ₂ CH ₂	O	cyclohexyl	H	CH ₂ OH
40	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ cyclohexyl	H	CH ₂ OH
41	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OH
42	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OH
43	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ OH
44	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OH
45	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OH
46	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ OH
47	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ OH
48	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₂ OH
49	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃
50	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₃
51	CH ₂ CH ₂	O	cyclohexyl	H	CH ₃
52	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ cyclohexyl	H	CH ₃
53	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₃
54	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₃
55	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃
56	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃

6664

57	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃
58	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
59	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃
60	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₃
61	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C=ONH ₂
62	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₂ C=ONH ₂
63	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ cyclohexyl	H	CH ₂ C=ONH ₂
64	CH ₂ CH ₂	O	cyclohexyl	H	CH ₂ C=ONH ₂
65	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
66	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
67	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C=ONH ₂
68	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
69	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
70	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C=ONH ₂
71	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ C=ONH ₂
72	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C=ONH ₂

Preparation of starting materials for the above Examples

5

{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

- 10 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
- 15 (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).

5

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

- 10 *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 the title compound. ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.6 (s, 9H), 4.8 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 6H),
15 7.9 (d, 2H), 8.4 (s, 1H).

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

20

- [(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
25 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 afforded the title compound. 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).

30

***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**

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 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 -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 afforded the title compound.

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).

20

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

25

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.

30

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).

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

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
10 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.
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,
15 4H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (m, 1H) 8.5 (d, 1H), 8.9 (d, 1H).

Methyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alaninate

20 *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycine (45 g, 0.257 mol) and *N*-methylemorpholine (78 g, 0.77 mol) were dissolved in methylene chloride (400 ml). TBTU (90.7 g, 0.282 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Methyl 3-cyclohexyl-D-alaninate hydrochloride (57 g, 0.257 mol) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was extracted with water (400 ml). The organic phase
25 was separated, filtered and evaporated. *n*-Heptane (300 ml) was added to the residue. The product crystallized and the mixture was left over night at room temperature. The precipitate was filtered off and washed with *n*-heptane. ¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃: 0.8-1.8 (m, 22H), 3.72 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 1H), 5.18 (bs, 1H), 6.51 (d, 1H).

30

***N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine**

7062

Methyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alaninate (1.5 g, 4.39 mmol) was dissolved in methanol (10 ml). Sodium hydroxide (0.23 g, 5.75 mmol), dissolved in water (1 ml), was added. The mixture was stirred for 4 h at room temperature. Acetic acid (0.2 ml, 3.5 mmol) was added and the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was
5 extracted with methylene chloride/water. The aqueous phase was acidified by the addition of methanesulfonic acid (0.65 g, 6.8 mmol). The organic layer was separated and evaporated. The solid residue was washed with ether. 1.16 g (80.5 %) of the title compound was obtained.
¹H-NMR, 300 MHz, DMSO): 0.7-1.8 (m, 22H), 3.50 (d, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.73 (d, 1H).

10

Glycyl-3-cyclohexyl-D-alanylglycine

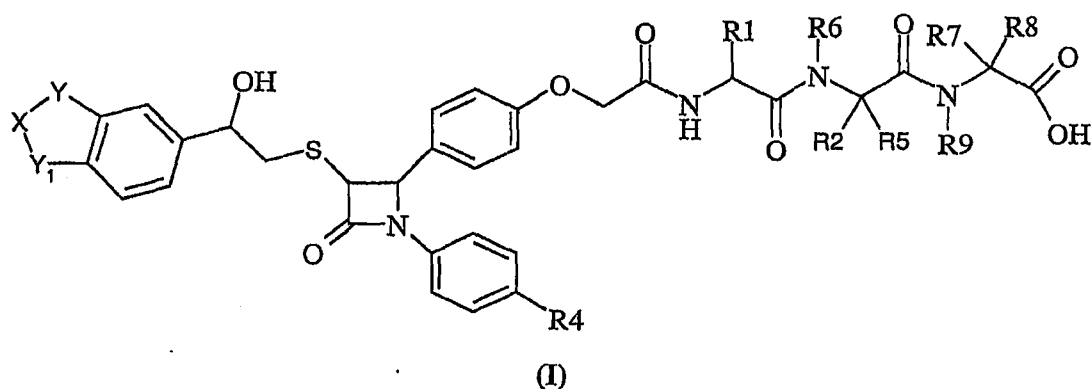
N-(*tert*-butoxycarbonyl)glycyl-3-cyclohexyl-D-alanine (1.1 g, 3.35 mmol), *N*-
15 methylmorpholine (0.85 g, 8.4 mmol) and *tert*-butyl glycinate (0.53 g, 4.04 mmol) was dissolved in methylene chloride (15 ml). TBTU (1.3 g, 4.04 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was extracted with water. The organic layer was separated and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in formic acid (10 ml) and the mixture was stirred over night at room
20 temperature. Formic acid was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in water (8 ml) and the solution was neutralized (pH 6-7) by addition of concentrated ammonia. The whole mixture was freeze-dried and the crude product was added to acetone (10 ml). The mixture was stirred for 3 h at room temperature. The product was filtered off and washed with acetone to obtain the title compound.
25 ¹H-NMR, 300 MHz, CD₃COOD): 0.8-1.8 (m, 13H), 3.9-4.1 (m, 4H), 4.70 (m, 1H).

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

Claims

5

1. A compound of formula (I):



wherein:

10 **X** is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;**Y** is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;**Y₁** is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;wherein at least one of **Y** and **Y₁** is $-\text{CH}_2-$ **R¹** is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl;

15 **R², R⁵, R⁷ and R⁸** 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, $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl})_3\text{Si}$, *N*-(C_{1-6} alkyl)amino, *N,N*-(C_{1-6} alkyl)₂amino, 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

20 substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, or cyano;

R⁴ is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo or C_{1-6} alkoxy;**R⁶ and R⁹** is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;

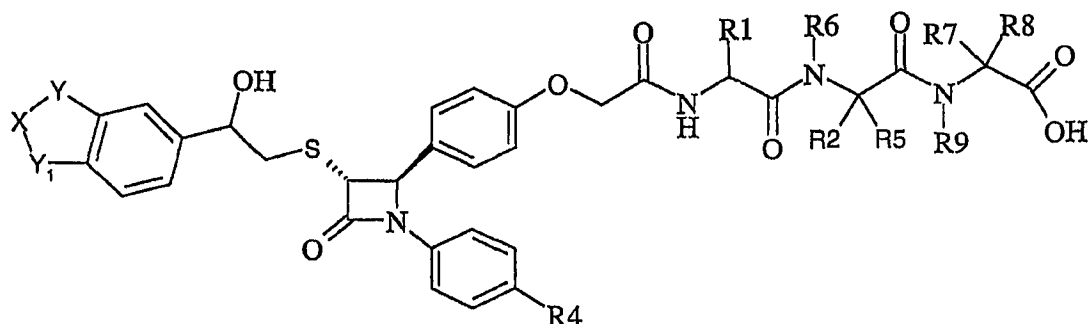
wherein **R⁵** and **R²** may form a ring with 2-7 carbon atoms and wherein **R⁶** and **R²** may form a

25 ring with 3-6 carbon atoms;

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

2. A compound of formula (I2):

5



10

(I2)

wherein:

X is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

Y₁ is $-\text{CH}_2-$ or $-\text{O}-$;

15 wherein at least one of **Y** and **Y₁** is $-\text{CH}_2-$

R¹ is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cycloalkyl or aryl;

R², R⁵, R⁷ and R⁸ 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, (C1-

20 $\text{C}_4\text{alkyl})_3\text{Si}$, N -(C_{1-6} alkyl)amino, N,N -(C_{1-6} alkyl)₂amino, C_{1-6} alkylS(O)_a, C_{3-6} cycloalkyl, aryl or aryl C_{1-6} alkylS(O)_a, wherein *a* is 0-2; and wherein any aryl group may be optionally substituted by one or two substituents selected from halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, or cyano;

R⁴ is hydrogen, C_{1-6} alkyl, halo or C_{1-6} alkoxy;

25 **R⁶ and R⁹** is hydrogen, C_{1-6} alkyl, or aryl C_{1-6} alkyl;

wherein **R⁵** and **R²** may form a ring with 2-7 carbon atoms and wherein **R⁶** and **R²** may form a ring with 3-6 carbon atoms;

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

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein:

X is -CH₂-.

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

Y is carbon.

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

10 R¹ is hydrogen.

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

R² and R⁵, are independently hydrogen, a branched or unbranched C₁₋₆alkyl or C₃₋₆cycloalkyl;

15 wherein said C₁₋₆alkyl are substituted by aryl.

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

R⁴ is halo.

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

R⁶ and R⁹ are hydrogen.

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

R⁷ and R⁸ are hydrogen.

25

10. One or more compounds 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-*b*,*b*-dimethyl-*D*-

30 phenylalanylglycine; and

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*-alanylglycine.

72
74

11. 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 10
5 to a mammal in need thereof.

12. 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 10 to a mammal in need thereof.

10

13. 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 10 to a mammal in need thereof.

15

14. 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 10 to a mammal in need thereof.

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

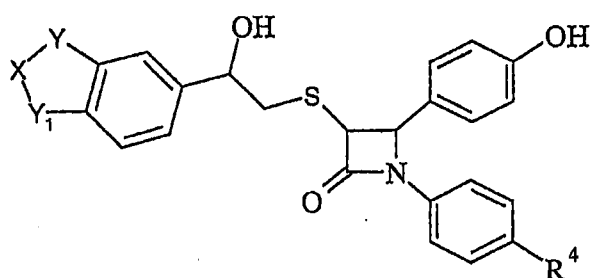
16. A combination of a compound according to formula (I) or (I2) with a PPAR alpha and/or gamma agonist.

25

17. A combination of a compound according to formula (I) or (I2) with an HMG Co-A reductase inhibitor.

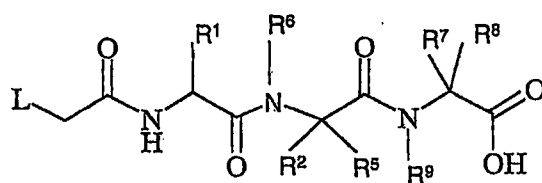
18. A process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof which process (wherein variable groups are, unless otherwise specified, as defined in formula (I)) comprising of any of the steps:
30 *Process 1*) reacting a compound of formula (II):

- 69 -



(II)

with a compound of formula (III):

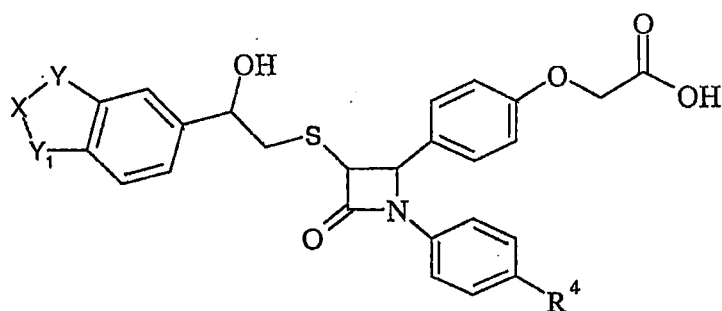


(III)

5

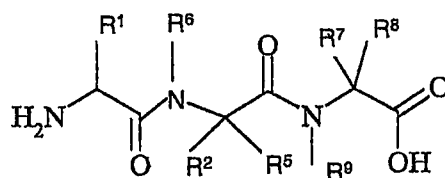
wherein L is a displaceable group;

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



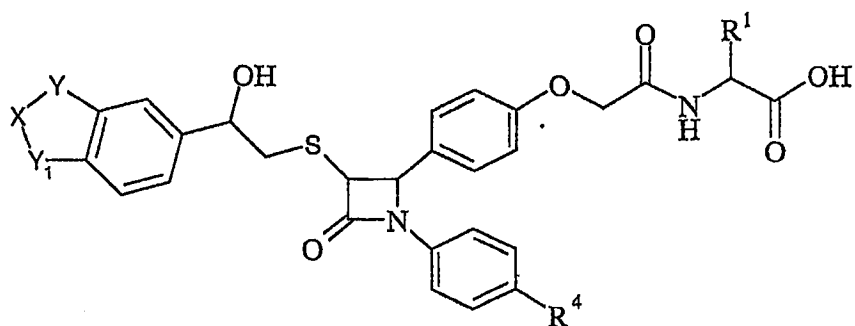
(IV)

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



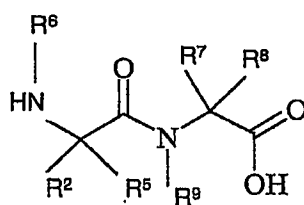
(V)

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



(VI)

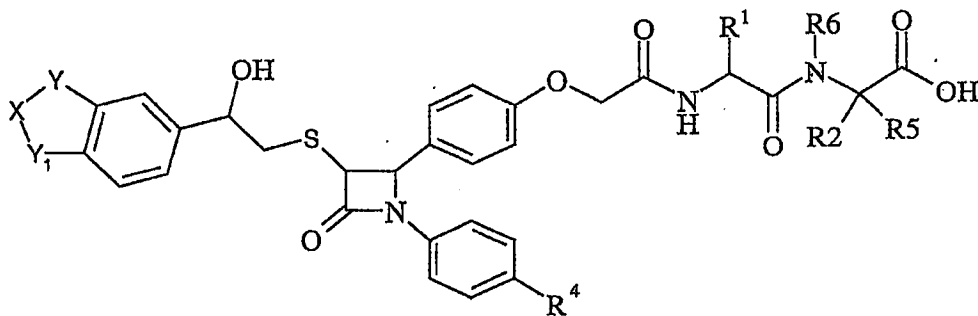
or an activated derivative thereof, with an amine of formula (VII):



(VII)

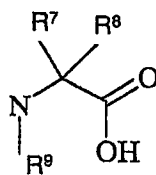
5

Process 3a): reacting an acid of formula (VIa):



(VIa)

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

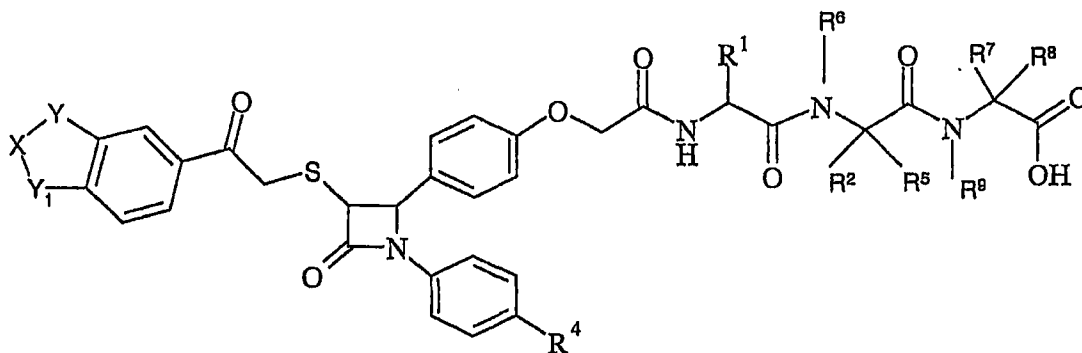


(VIIa)

10

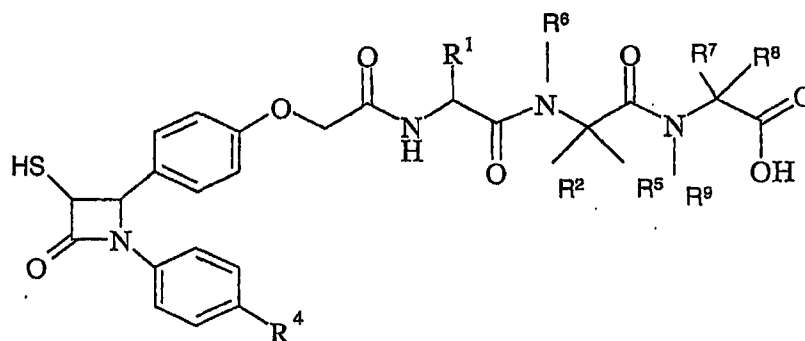
Process 4): reducing a compound of formula (VIII):

- 71 -



(VIII)

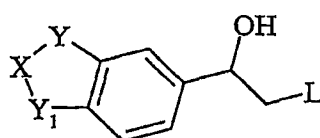
Process 5): reacting a compound of formula (IX):



(IX)

5

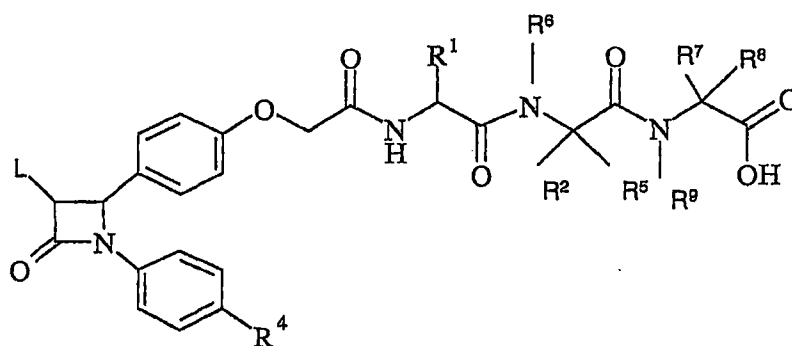
with a compound of formula (X):



(X)

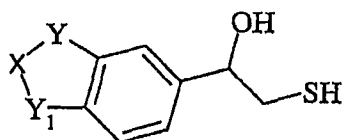
wherein L is a displaceable group;

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



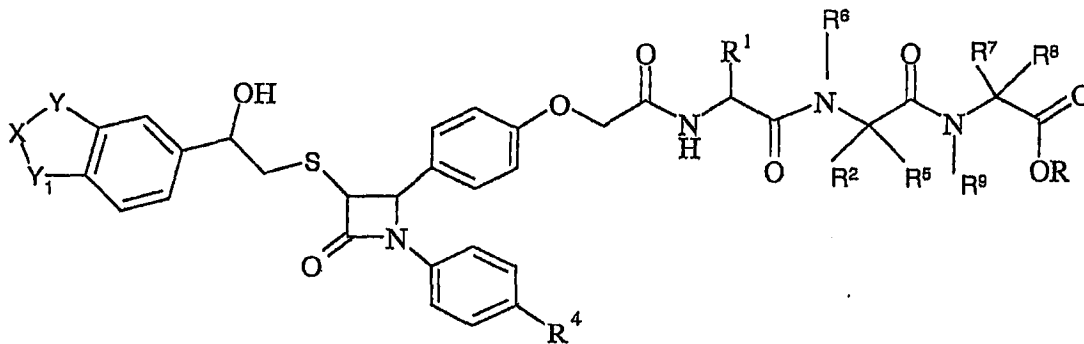
(XI)

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/SE2006/000761

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.
A	WO 2004005247 A1 (ASTRAZENECA AB), 15 January 2004 (15.01.2004)	1-18
A	WO 9616037 A1 (SCHERING CORPORATION), 30 May 1996 (30.05.1996)	1-18
A	US 5744467 A (BRIAN A. MCKITTRICK ET AL), 28 April 1998 (28.04.1998)	1-18
A	MCKITTRICK, BRIAN A. ET AL, "Synthesis of C3 Heteroatom-Substituted Azetidiones That Display Potent Cholesterol Absorption Inhibitory Activity", J. Med. Chem., 1998, vol. 41, page 752 - page 759	1-18

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 Sept 2006

Date of mailing of the international search report

10-10-2006

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/EI's

Telephone No. +46 8 782 25 00

878

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000761

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.: 11-14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-14 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.

8/79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000761

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.

8280

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000761

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The invention relates to compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and prodrugs thereof, and to their use as cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hyperlipidaemia. The invention also relates to processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them.

8201

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/000761

International patent classification (IPC)

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

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.

84 632

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

04/03/2006

International application No.

PCT/SE2006/000761

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

85 83

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

04/03/2006

International application No.
PCT/SE2006/000761

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



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/137792 A1

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

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,
 BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
 DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
 HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
 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.

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (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).

Publicado:
— *con informe internacional de búsqueda*

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
DAHLSTRÖM, Mikael [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **KARLSSON, Staffan** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **LEMURELL, Malin** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **NORDBERG, Peter** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). **STARKE, Ingemar** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

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

I

(57) Extracto: La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y profármacos, y a su uso como inhibidores de la absorción de colesterol para el tratamiento de hiperlipidemia. La invención se refiere igualmente a procesos para su fabricación y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

6731

COMPUESTOS QUÍMICOS III

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

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

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

86
86

secretado en la bilis. En la ruta exógena el colesterol de fuentes dietéticas y biliares es absorbido en el intestino y entra en la circulación como un componente de quilomicrones. La alteración de una cualquiera de las rutas afectará la concentración en el plasma del colesterol.

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

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

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

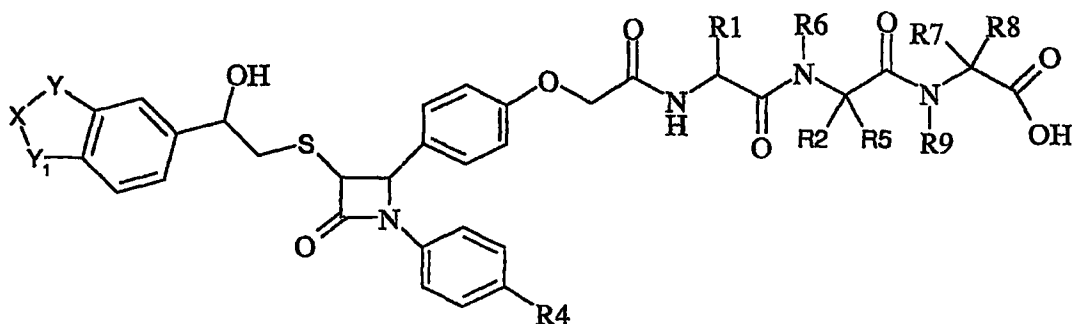
8987

tanto, existe aún una necesidad de desarrollar agentes adicionales que sean más eficaces y mejor tolerados.

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

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

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

28.
90

(I)

en donde:

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

Y₁ es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{O}-$;

en donde por lo menos uno de **Y** y **Y₁** es $-\text{CH}_2-$

R¹ es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o arilo;

R², **R⁵**, **R⁷** y **R⁸** son independientemente hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, C_{3-6} cicloalquilo o arilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, ciano, carbamoilo, carboxi, C_{1-6} alcoxi, aril C_{1-6} alcoxi, $(\text{C}_{1-4}\text{alquil})_3\text{Si}$, $N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})\text{amino}$, $N,N-(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2\text{amino}$, $\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$, C_{3-6} cicloalquilo, arilo o aril $\text{C}_{1-6}\text{alquilS(O)}_a$, en donde *a* es 0-2; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, o ciano;

R⁴ es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, halo o C_{1-6} alcoxi;

R⁶ y **R⁹** son hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o aril C_{1-6} alquilo;

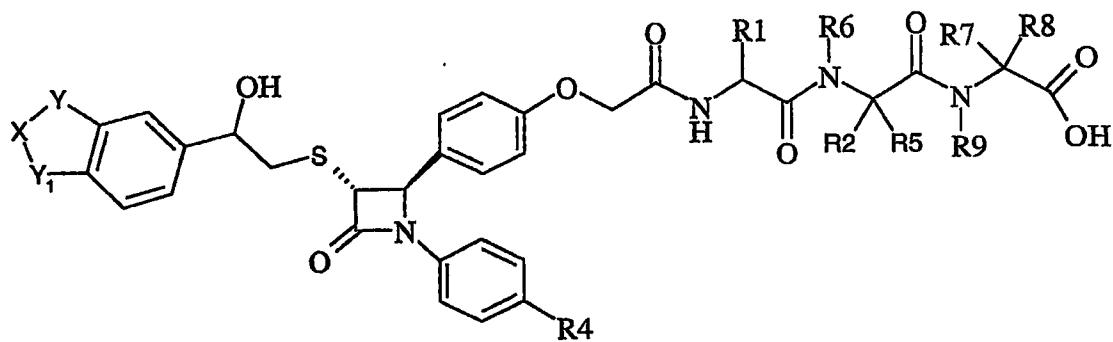
en donde **R⁵** y **R²** pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en

donde **R⁶** y **R²** pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco de los mismos.

En un aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula **I2**:

9/3a



12

en donde grupos variables se definen anteriormente al igual que para la fórmula (I). Lo que se dice además para la fórmula (I), aparte de los esquemas de procesos más adelante, se aplicará también a fórmula (12).

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

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

El término "arilo" se refiere a un anillo mono o bicíclico de 4-10 miembros que contiene 0 a 5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de arilos incluyen fenilo, pirrolilo, furanilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridilo, isoxazolilo, oxazolilo, 1,2,4 oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,4-triazolilo, tienilo, naftilo, benzofuranilo,

92
20

benzimidazolilo, benztienilo, benztiazolilo, benzisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, indolilo, piridoimidazolilo, pirimidoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinnolinilo y naftiridinilo. Particularmente, "arilo" se refiere a fenilo, tienilo, piridilo, imidazolilo o indolilo. El término "arilo" incluye anillos aromáticos sustituidos y no sustituidos.

Ejemplos de "C₁₋₆alcoxi" incluyen metoxi, etoxi y propoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alquilS(O)_a en donde a es 0 a 2" incluyen metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo y etilsulfonilo. 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. "C₃₋₆cicloalquilo" se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

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

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la fórmula (I), u otros compuestos divulgados aquí, que contienen un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original o alcohol. Ésteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen C₁₋₆alcoximetil ésteres por ejemplo metoximetilo, C₁₋₆alcanoiloximetil ésteres por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, C₃₋₈cicloalcoxycarboniloxiC₁₋₆alquil ésteres por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y C₁₋₆ alcoxycarboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

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

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

a far

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

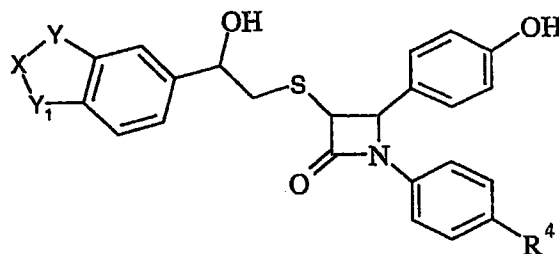
La invención se refiere a cualquiera y todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula (I) que poseen actividad inhibidora de absorción de colesterol.

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

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

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

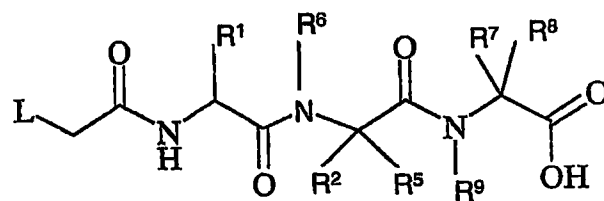
Proceso 1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un compuesto de fórmula (III):

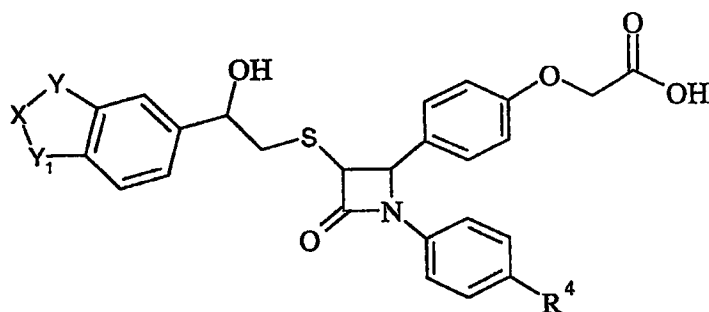
95-213



(III)

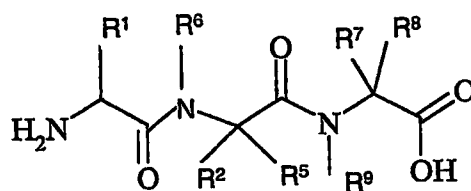
en donde L es un grupo desplazable;

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



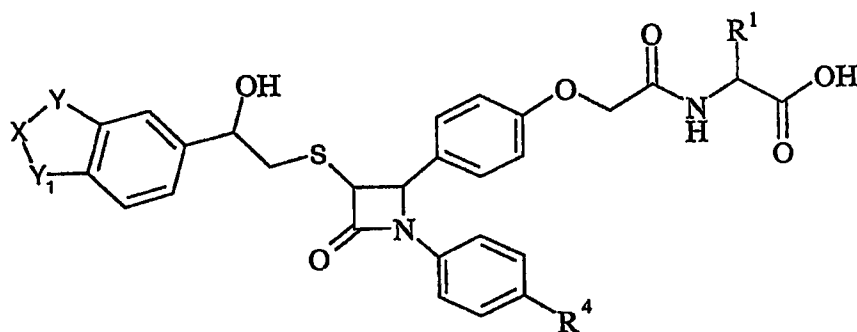
(IV)

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



(V)

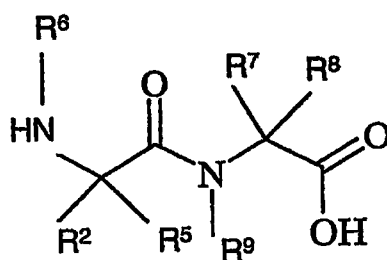
Proceso 3) hacer reaccionar un ácido de fórmula (VI):



(VI)

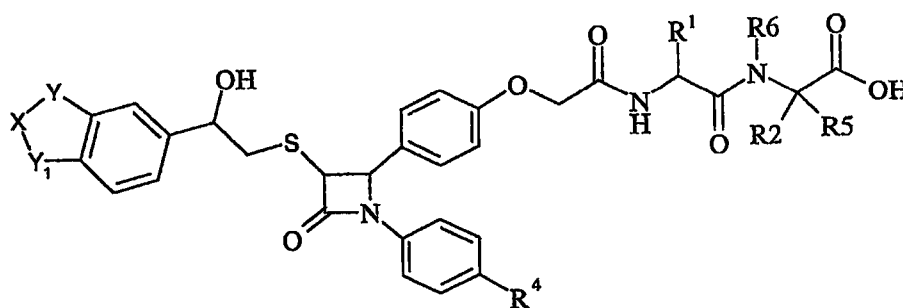
o su derivado activado; con una amina de fórmula (VII):

a 64



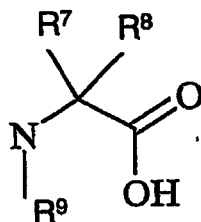
(VII)

Proceso 3a): hacer reaccionar un ácido de fórmula (VIa):



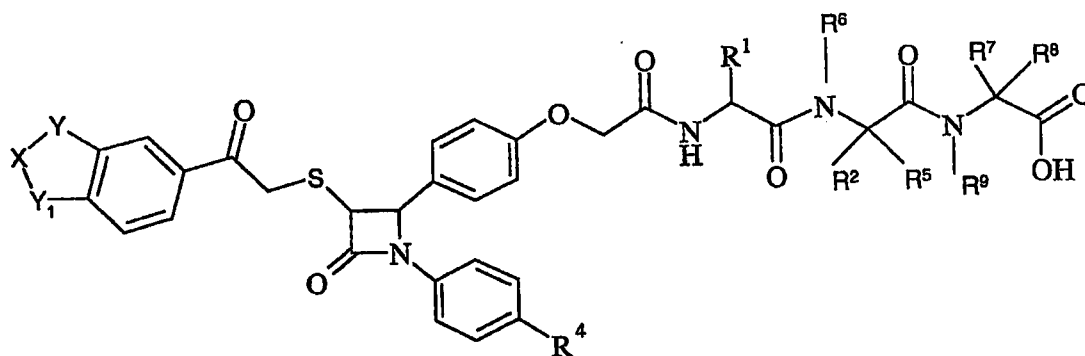
(VIa)

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



(VIIa)

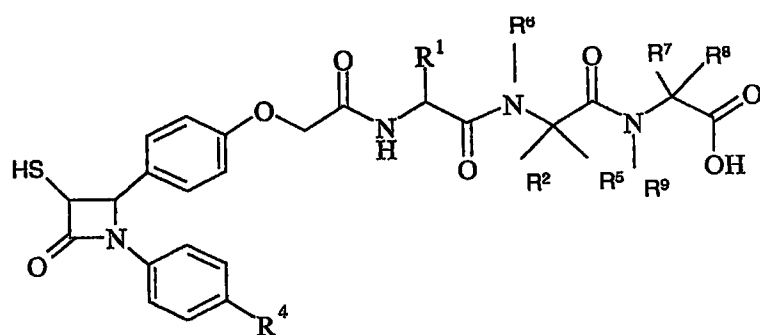
Proceso 4): reducir un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

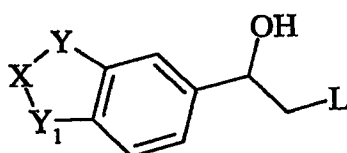
Proceso 5): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):

921



(IX)

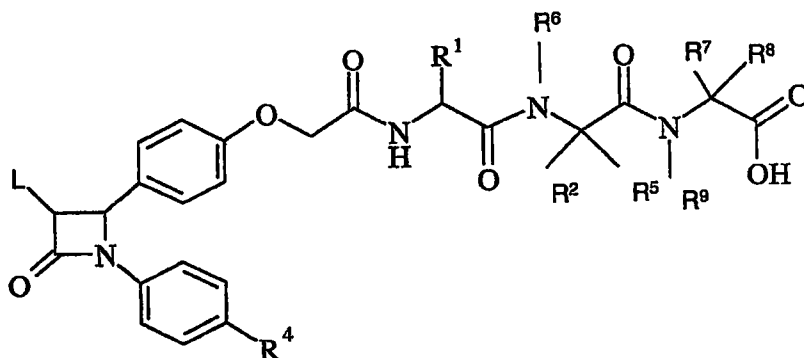
con un compuesto de fórmula (X):



(X)

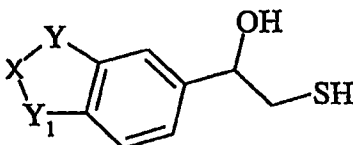
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 6): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



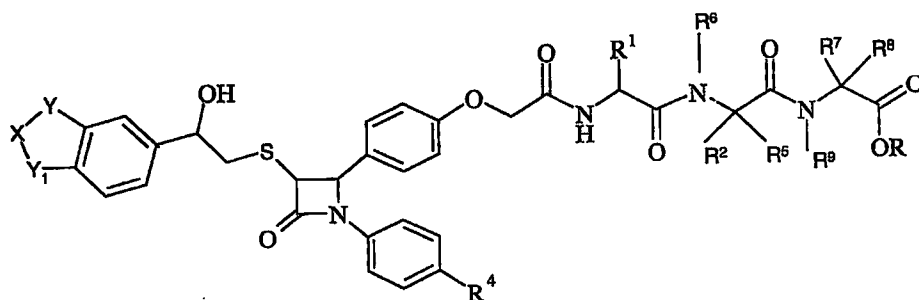
(XI)

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



(XII)

Proceso 7): des-esterificar un compuesto de fórmula (XIII):



(XIII)

28
ab

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

y posteriormente, si es necesario o deseable;

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

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

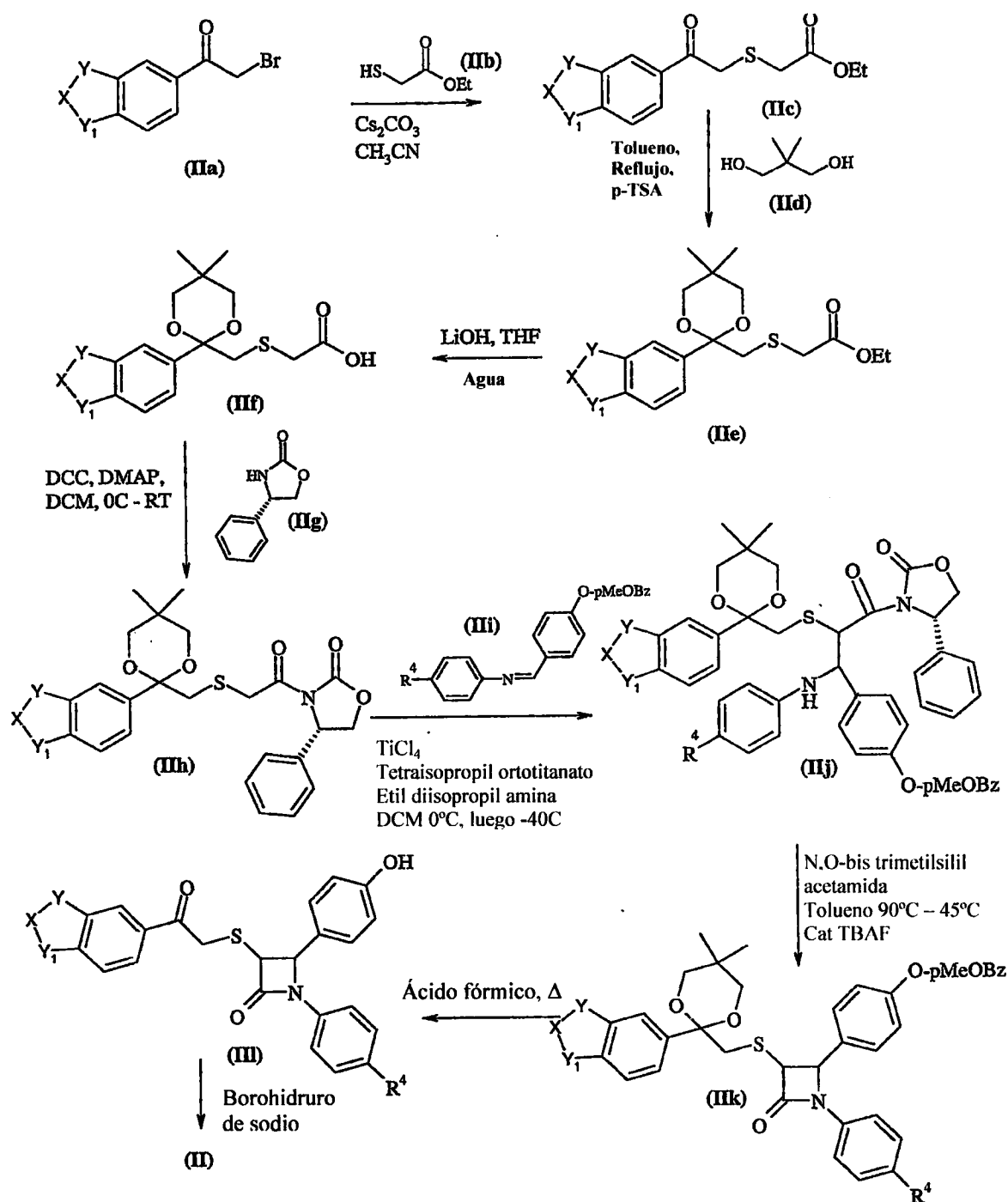
C(O)OR es un grupo éster; valores apropiados para C(O)OR son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo y benciloxycarbonilo.

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

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

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

9/9/07



Esquema 1

en donde pMeOBz es para metoxi bencilo.

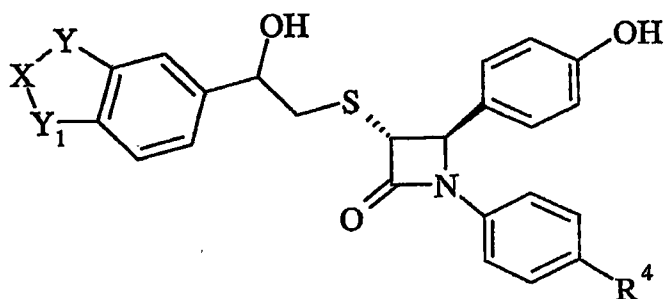
Compuestos de fórmula (IIb), (IId), (IIg) y (III) son compuestos disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Otro aspecto de la presente invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I2) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, proceso (en donde grupos variables son, a

1000

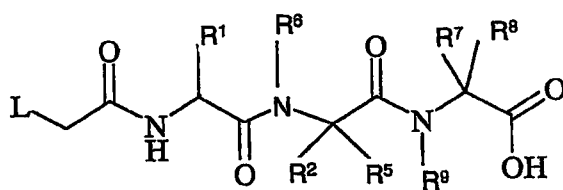
menos que se especifique otra cosa, como se definen en fórmula (I) que consta de:

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



(II2)

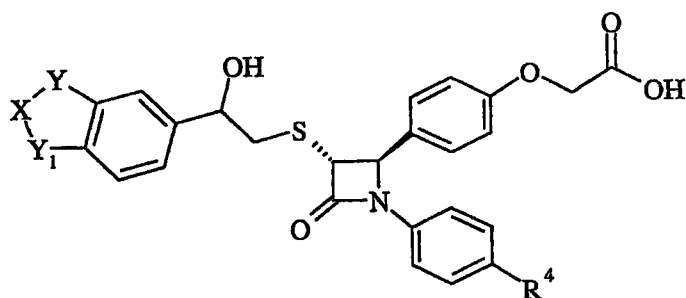
con un compuesto de fórmula (III):



(III)

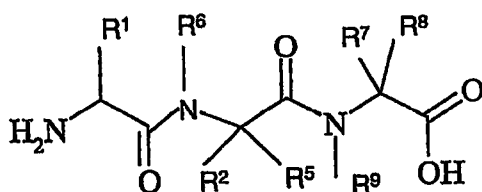
en donde L es un grupo desplazable;

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



(IV)

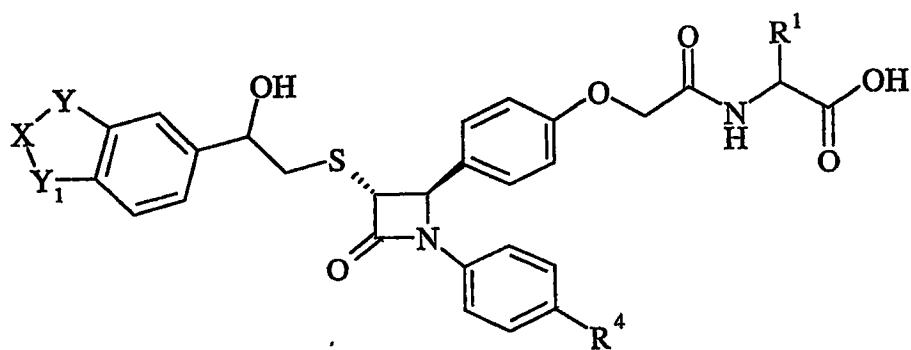
o su derivado activado; con una amina de fórmula (V):



(V)

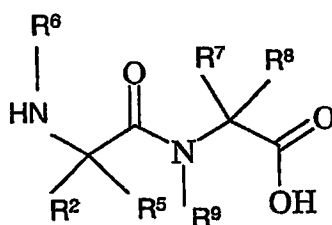
Proceso 3) hacer reaccionar un ácido de fórmula (VI2):

10/29



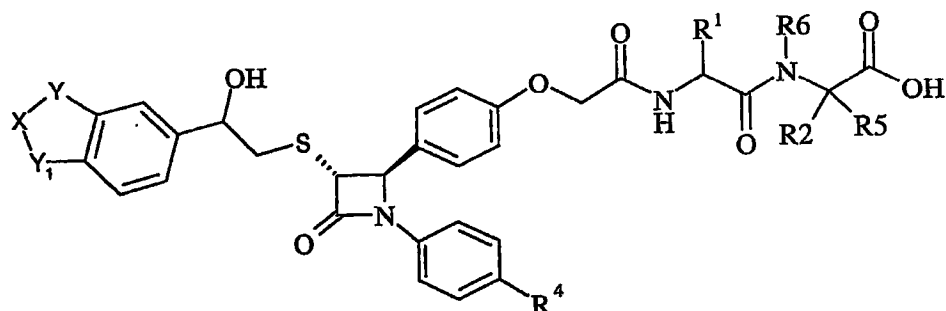
(VI2)

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



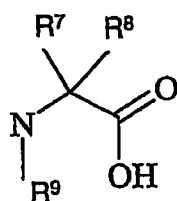
(VII)

Proceso 3a): hacer reaccionar un ácido de fórmula (VI2a):



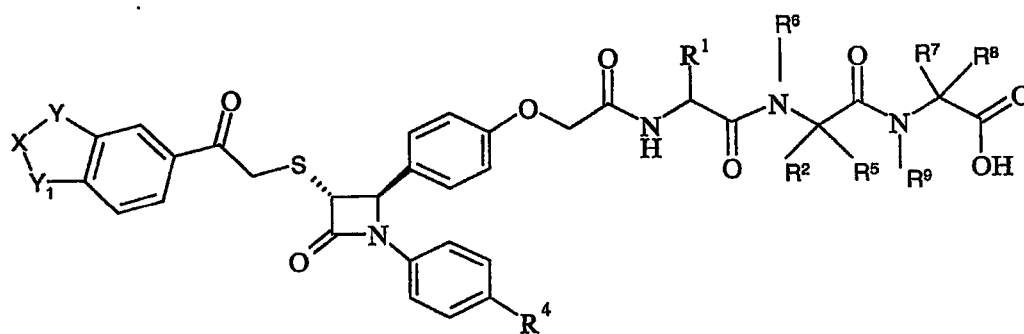
(VI2a)

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



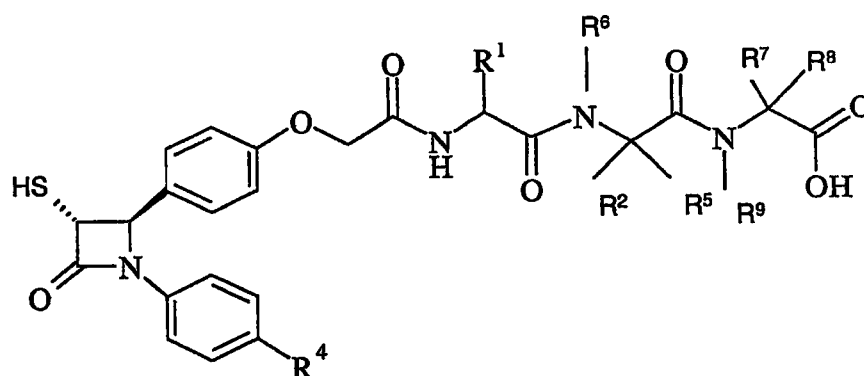
(VIIa)

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

102
100

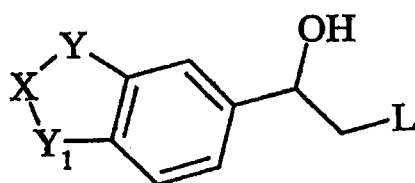
(VIII2)

Proceso5): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX2):



(IX2)

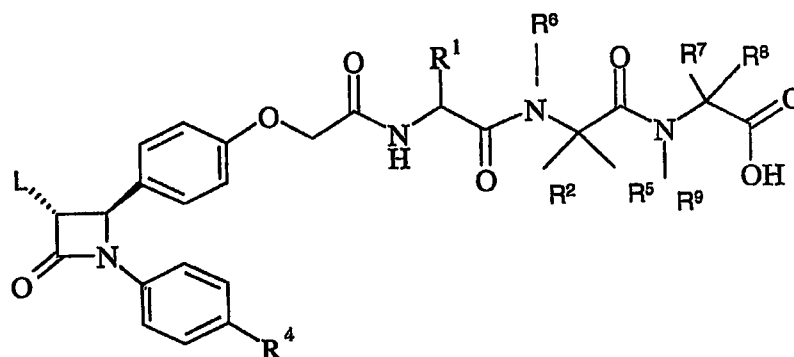
con un compuesto de fórmula (X):



(X)

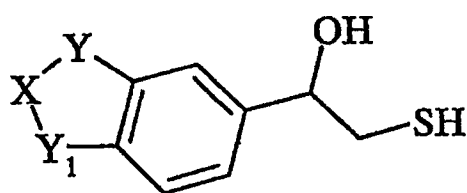
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 6): hacer reaccionar un compuesto de formula (XI2):



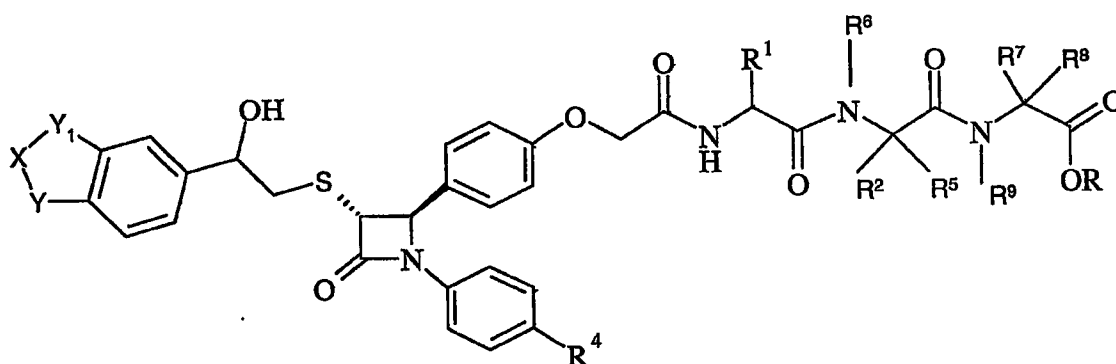
(XI2)

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

4/03
101

(XII)

Proceso 7): des-esterificar un compuesto de fórmula (XIII2)



(XIII2)

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

y posteriormente, si es necesario o deseable;

i) convertir un compuesto de la fórmula (I2) en otro compuesto de la fórmula (I2);

ii) retirar cualesquiera grupos protectores;

iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco; o

iv) separar dos o más enantiómeros.

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

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

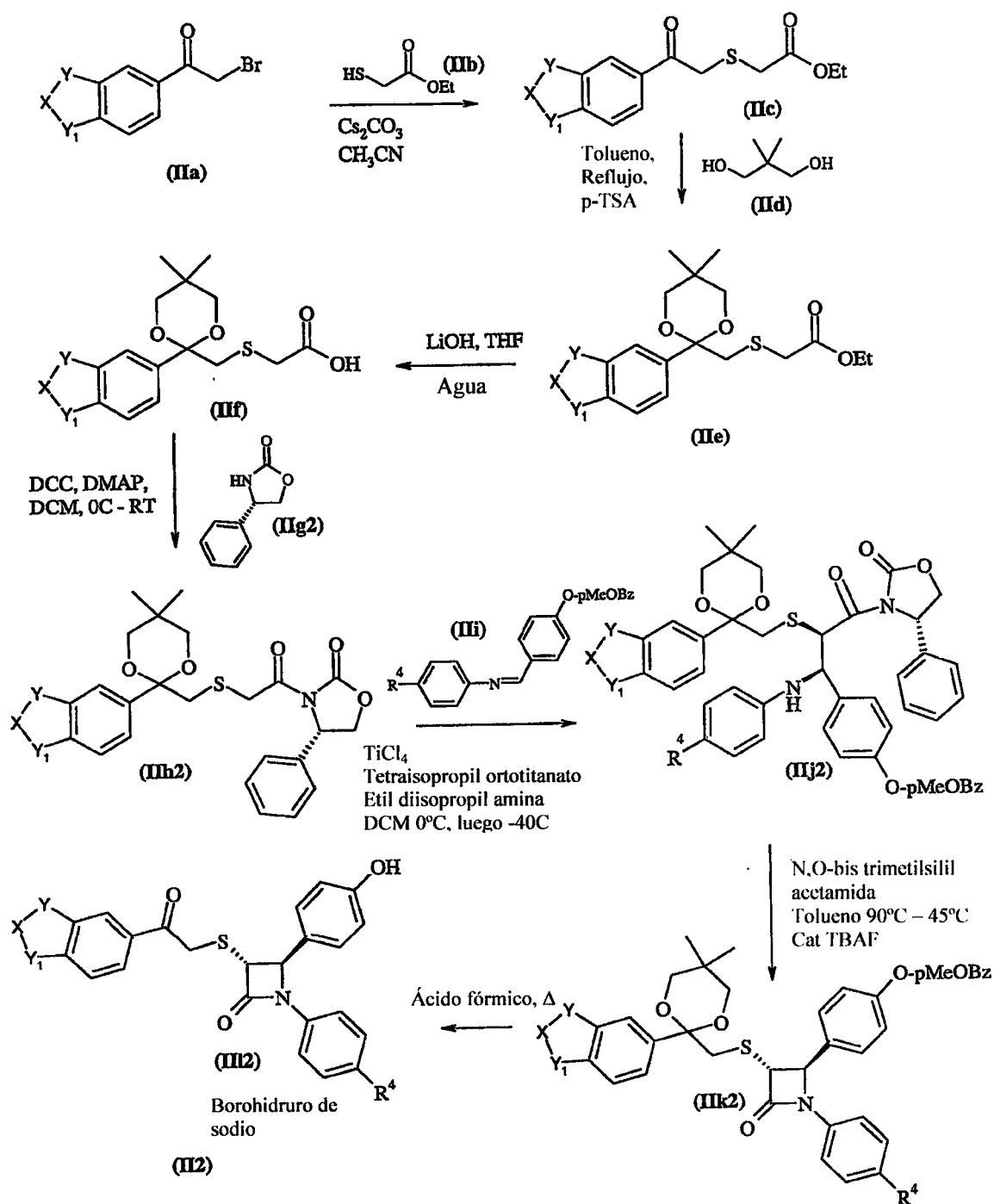
Los materiales de partida usados en la presente invención pueden prepararse por modificaciones de las rutas descritas en EP 0 792 264 B1. Alternativamente, pueden prepararse por las siguientes reacciones.

Proceso 1): Alcoholes de fórmula (II2) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (III) en la presencia de una base por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como

102
104

una base de Hünig, en la presencia de un disolvente apropiado tal como acetonitrilo, diclorometano o tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a reflujo, preferiblemente a reflujo o cerca de él.

Compuestos de fórmula (II2) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:



Esquema 1

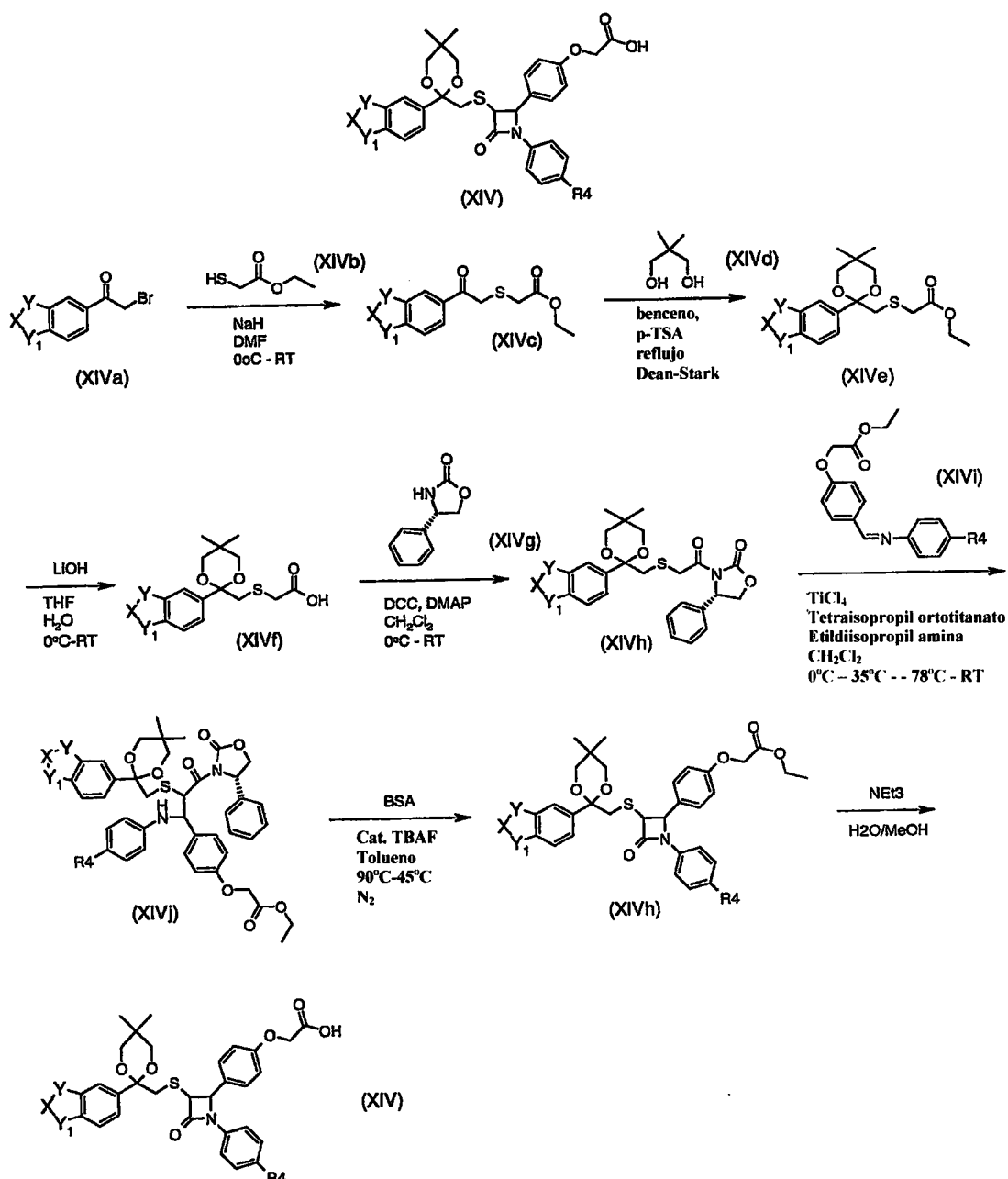
en donde pMeOBz es para metoxi bencilo.

103103

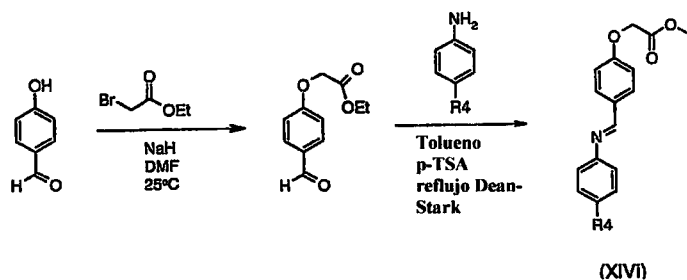
Compuestos de fórmula (IIb), (IIId), (IIg2) y (III2) se encuentran disponibles en el comercio, o se conocen en la literatura, o se preparan por procesos estándar conocidos en el arte.

Asimismo, un compuesto de fórmula (III) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV).

Compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse de acuerdo con la siguiente ruta

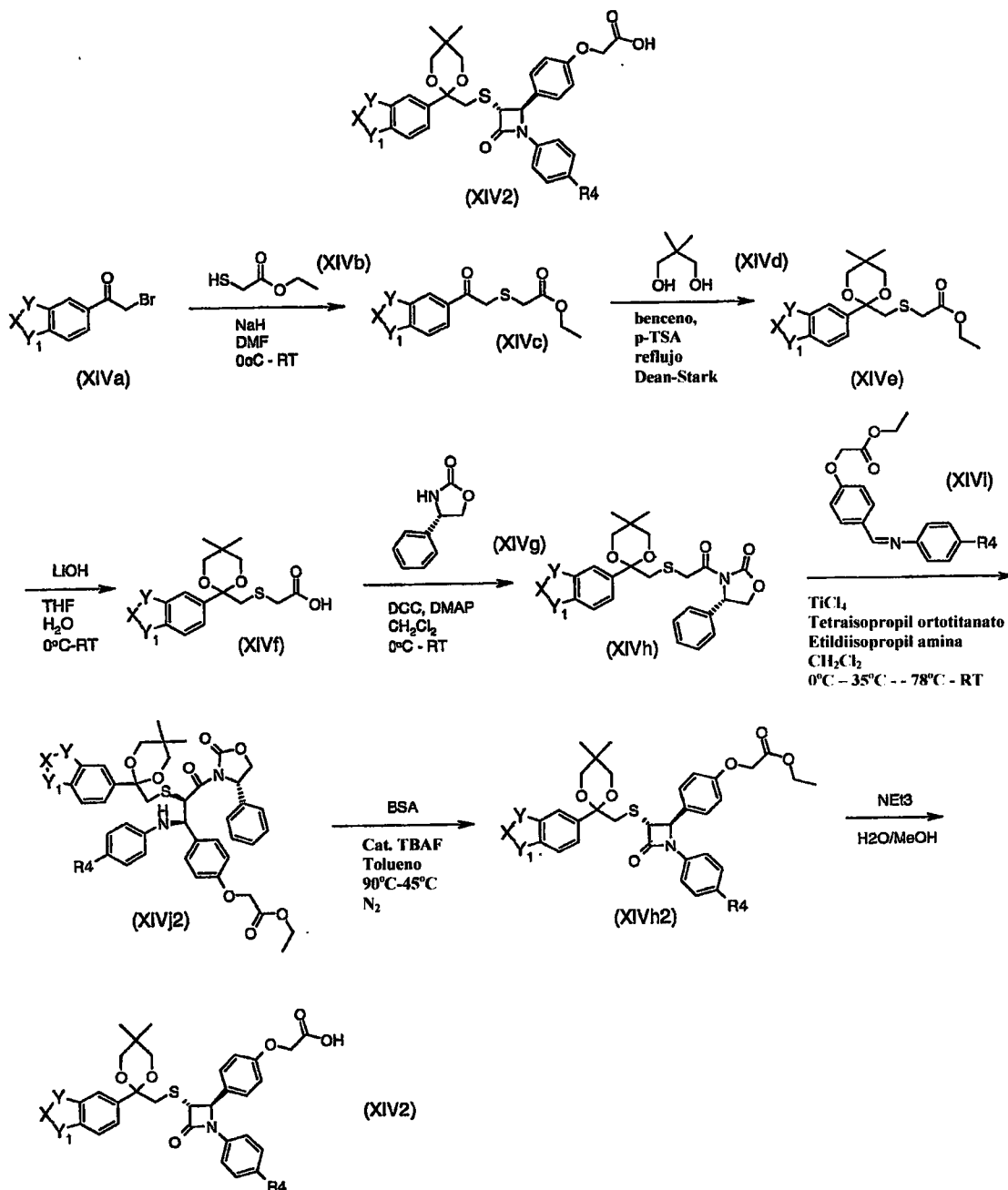


Compuestos de fórmula XIVi pueden prepararse por la siguiente ruta:



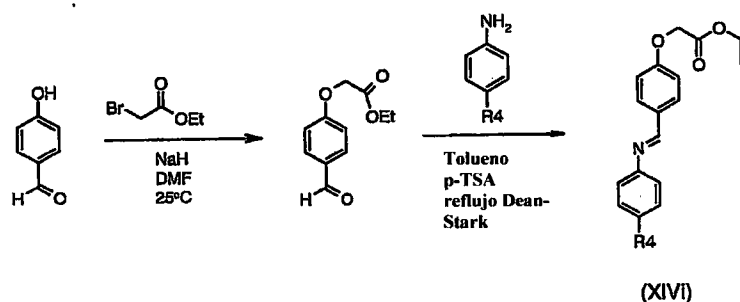
Asimismo, un compuesto de fórmula (III) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV2).

Compuestos de fórmula (XIV2) pueden prepararse de acuerdo con la siguiente ruta:



10105

Compuestos de fórmula XIVi pueden prepararse por la siguiente ruta:



Para ambas, XIV y XIV2, se aplica lo siguiente:

Proceso 2) y Proceso 3): Ácidos y aminos pueden acoplarse entre sí en la presencia de un reactivo apropiado de acoplamiento. Reactivos de acoplamiento peptídico estándar conocidos en el arte pueden emplearse como reactivos de acoplamiento apropiado, por ejemplo carbonildiimidazol y diciclohexil-carbodiimida, de manera opcional en la presencia de un catalizador tal como dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina, de manera opcional en la presencia de una base por ejemplo trietilamina, piridina, o 2,6-di-*alquil*-piridinas tales como 2,6-lutidina o 2,6-di-*tert*-butilpiridina. Disolventes apropiados incluyen dimetilacetamida, diclorometano, benceno, tetrahidrofurano y dimetilformamida. La reacción de acoplamiento puede realizarse convenientemente a una temperatura en el rango de -40 a 40°C.

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

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

108
106

Alternativamente, ácidos de fórmula (IV) y (VI) pueden prepararse por una modificación de *Esquema 1*.

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

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

Compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse de compuestos de fórmula (III), desprotegiendo el grupo bencilo y realizando *Proceso 1*. Alternativamente, el compuesto (IIIk) podría desbencilarse, *Proceso 1* podría llevarse a cabo y el compuesto resultante desprotegerse para revelar la cetona.

Proceso 5) y *Proceso 6*): Estos compuestos pueden hacerse reaccionar juntos en la presencia de una base por ejemplo una base inorgánica tal como carbonato de sodio, o una base orgánica tal como una base de Hunigs, en la presencia de un disolvente apropiado tal como acetonitrilo, diclorometano, o tetrahidrofurano a una temperatura en el rango de 0°C a reflujo, preferiblemente a reflujo o cerca de él.

Compuestos de fórmula (IX) y (XI) pueden prepararse por una modificación apropiada de *Esquema 1*.

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

Proceso 7): Ésteres de fórmula (XIII) pueden desprotegerse bajo condiciones estándar, tales como las descritas a continuación; por ejemplo un éster metílico o etílico puede desprotegerse con hidróxido de sodio en metanol a temperatura ambiente.

Compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse por una modificación de cualquiera de los procesos descritos aquí para la preparación de compuestos de fórmula (I).

a
1010x

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

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

81/108

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

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

11/109

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

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

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

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

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

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

Ratones hembra C57BL/6 se mantuvieron en una dieta regular de comida y se albergaron en jaulas individuales para recoger las heces. Se

110
H2

hizo ayunar a los ratones durante 3 horas y luego se alimentaron mediante sonda gástrica con sustancia portadora o compuesto. Una a diez horas después los ratones recibieron colesterol radiomarcado a través de la sonda gástrica. Seis horas después de la administración de ^{14}C -colesterol con sonda gástrica, se tomaron muestras de sangre de la cola y se preparó el plasma para determinar la cantidad de colesterol que se había absorbido. 24 horas después de la administración de ^{14}C -colesterol con sonda gástrica, los ratones se desangraron, y el plasma se analizó con respecto a radioactividad. Se recogieron las heces durante 24 horas para evaluar la eficiencia de la absorción.

Referencias

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

Administración de 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ de Ejemplo 1 produjo 36% de inhibición de la absorción de ^{14}C -colesterol (procedimiento A).

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

173
111

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

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

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

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

Hemos descubierto que los compuestos definidos en la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, son inhibidores efectivos de la absorción del colesterol y, en

11/4
112

consecuencia, son de utilidad en el tratamiento de estados patológicos asociados con afecciones hiperlipidémicas.

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

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

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

En esta solicitud, donde se especifica la producción de un efecto inhibidor de absorción de colesterol o un efecto reductor del colesterol, convenientemente éste se refiere al tratamiento de afecciones hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. Adicionalmente se refiere al tratamiento de afecciones dislipidémicas y trastornos tales como hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperbetalipoproteinemia (LDL alta), hiperprebetalipoproteinemia (VLDL alta), hiperquilomicronemia, hipolipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipoproteinemia e hipoalfalipoproteinemia (HDL baja) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre. Más aún, se refiere al tratamiento de diferentes afecciones clínicas tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, arritmia, afecciones hipertrombóticas, disfunción vascular, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, enfermedades cardiovasculares, infarto del miocardio, angina pectoris, enfermedades vasculares periféricas, inflamación de tejidos cardiovasculares tales como

113/5
915

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

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

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

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

Compuestos de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco pueden ser también útiles en el

114
7/6

tratamiento o prevención de tumores asociados con el colesterol. Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, para uso en el tratamiento o prevención de tumores asociados con el colesterol.

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

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

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

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco,

115
H7

pueden administrarse en asociación con inhibidores de biosíntesis de colesterol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos. Inhibidores apropiados de biosíntesis de colesterol incluyen inhibidores de HMG Co-A reductasa, inhibidores de la síntesis de escualeno e inhibidores de escualeno epoxidasa. Inhibidores apropiados de la síntesis de escualeno son por ejemplo squalestatin 1, TAK 475 y los compuestos descritos en WO2005012284. Un inhibidor apropiado de escualeno epoxidasa es NB-598.

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

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

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

110
118

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

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

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

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

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

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

- a) un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, conjuntamente con un diluyente o

1179
11

sustancia portadora farmacéuticamente aceptables, en una primera presentación farmacéutica unitaria;

b) un inhibidor de HMG Co-A reductasa, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y

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

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

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

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

120
118

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, pueden administrarse en asociación con un inhibidor de transporte de ácido bilial en el íleon (IBAT) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco. Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención; véase, por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 94/24087, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07749, WO 98/38182, WO 98/40375, WO 98/56757, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 00/35889, WO 01/34570, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 01/66533, WO 01/68096, WO 01/68637, WO 02/08211, 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 489423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 864 582, EP 869 121 y EP 1 070703, 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 patente se incorporan aquí por referencia. Particularmente los ejemplos mencionados de esta solicitud de patente se incorporan aquí por referencia. Más particularmente, la reivindicación 1 de esta solicitud de patente se incorpora aquí por referencia.

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

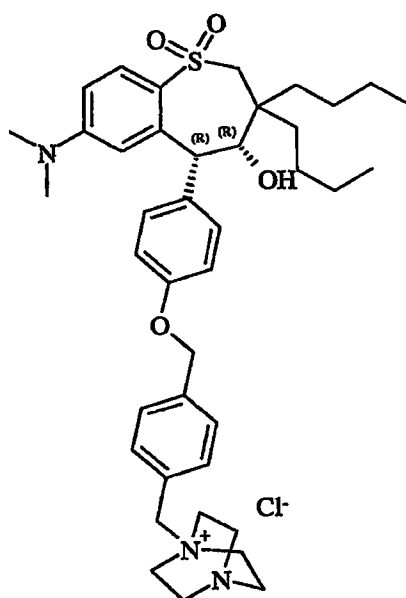
Un compuesto particular apropiado, que posee actividad inhibidora IBAT para uso en combinación con compuestos de la presente invención es

119
X2X

ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il β-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582).

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

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



WO 99/32478

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

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

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

120
122

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

121
23

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

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

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(*R*)- 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;

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

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

122
124

particular seleccionado de WO 03/020710 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- 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;

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-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;

123
123

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;

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

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

1,1-dioxo-3(R)-3-butil-3-etil-5-(R)-5-fenil-8-[*N*-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3(S)-3-butil-3-etil-5-(S)-5-fenil-8-[*N*-((R)- α -carboxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina;

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

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

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

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

124
126

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

125
127

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-4-hidroxi-5-fenil-7-{*N*-[1-(carboxi)-1-(tien-2-il) metil]carbamoilmetiltio}-2,3,4,5-tetrahidrobenzotiepina
o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

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

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

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

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

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

126
128

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

127
129

particular seleccionado de WO 03/091232 para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

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

2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N*-{2-(S)-[*N*-(carbamoilmetil)carbamoil]pirrolidin-1-ilcarbonilmetil}carbamoil)

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

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

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

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

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

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

Inhibidores IBAT apropiados que tienen la estructura anterior para uso en combinación con compuestos de la presente invención se selecciona de uno cualquiera de:

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

128
130

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

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

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

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

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

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

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

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

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

129
131

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

130
132

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

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

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N'*-((*S*)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

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

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

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

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

131
177

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

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

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

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

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

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

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

132
134

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

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

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

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

133'
135

particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en la página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527, que se incorporan todos aquí por referencia. Particularmente un agonista PPAR α y/o γ y/o δ se refiere a 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. En un aspecto de la invención se provee una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un agonista PPAR α y/o γ y/o δ , por ejemplo ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfoniloxifenil}etoxi)fenil]propanoico (tesaglitazar) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

134
136

profármaco, y un agonista PPAR α y/o γ y/o δ , o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o sustancia portadora farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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

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

13
13

solvato, solvato de tal sal o profármaco, y un agonista α y/o γ y/o δ , o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en la fabricación de un medicamento para uso en producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

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

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

Los agonistas de receptor HM74A pueden ser derivados de ácido antranílico, descritos en WO-2005016867 y WO-2005016870.

136
138

Otros agonistas de receptor nicotínico son por ejemplo los compuestos descritos en WO2005011677, WO2004032928 y WO2004033431.

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

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para producir un efecto reductor del colesterol en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad eficaz de agonistas de receptor HM74A, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, y agonistas de receptor HM74A, o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o profármaco, en asociación con un diluyente o sustancia portadora farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco de los mismos, opcionalmente juntos con un diluyente o sustancia portadora farmacéuticamente aceptables, con la administración simultánea, secuencial o separada de un mediador transporte reverso de colesterol, es decir, un péptido (péptidos

137
26

Apo A-I miméticos) o un mediador de molécula pequeña del transporte reverso de colesterol, por ejemplo, los descritos en Circ. 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 su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o solvato de tal sal, pueden administrarse en asociación con un compuesto anti-obesidad, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo un inhibidor de lipasa pancreática, por ejemplo orlistat (EP 129,748) o una sustancia de control del apetito (saciedad) por ejemplo sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629), un antagonista cannabinoide 1 (CBI) o agonista inverso, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo rimonabant (EP 656354) y como se describe en WO01/70700 o un antagonista de hormona concentradora de melanina (MCH), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, por ejemplo como se describe en WO 04/004726.

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

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

1383
140

Secuestrantes apropiados de ácidos biliares incluyen colestiramina, colestipol y clorhidrato de cosevelam.

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

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

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

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

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, pueden administrarse en asociación con un inhibidor de proteína transportadora de

139
141

colesteryl éster (CETP), o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, por ejemplo JTT-705, torcetrapib (CP-529414), Bay 194789 y los referenciados y descritos en WO05033082 o WO 00/38725 página 7, renglón 22 – página 10, renglón 17, que se incorporan en esta solicitud por referencia.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, pueden administrarse en asociación con un inhibidor de acil coenzima A: colesterol O-aciltransferasa (ACAT), o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos de los mismos, por ejemplo pactimibe (CS-505), eflucimibe (F-12511) y SMP-797, avasimibe o K604.

En todavía otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I, en asociación con moduladores, por ejemplo GW-4064 e INT-747 de receptores nucleares tales como farnesoide o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en un receptor X (FXR), o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o un profármaco de los mismos.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con un compuesto fitoesterol, o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o profármacos, por ejemplo estanoles. Un ejemplo de análogos de fitoesterol es FM-VP4.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con otras terapias para el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas; éstas incluyen medicamentos biguanida, por ejemplo metformina, fenformina y

140
142

buformina, insulina (análogos sintéticos de insulina, amilina) y antihiper glucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de α -glucosidasa). Un ejemplo de inhibidor de α -glucosidasa es acarbosa o voglibosa o miglitol. Un ejemplo de un regulador de glucosa prandial es repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable o solvato, o un solvato de tal sal, puede administrarse en asociación con una sulfonilurea por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glucopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamid, 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 en conjunción con uno, dos o más terapias existentes descritas en este párrafo. Las dosis de las demás terapias existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán aquellas conocidas en el arte y aprobadas para uso por lo organismos de control, por ejemplo la FDA, y pueden encontrarse en el Orange Book publicado por la FDA. Alternativamente, pueden usarse dosis más pequeñas como resultado de los beneficios derivados de la combinación.

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

- un compuesto antihipertensor (por ejemplo altiazida, benztiazida, captopril, carvedilol, clorotiazida sódica, clorhidrato de clonidina,

1411
1443

ciclotiazida, delapril clorhidrato, dilevalol clorhidrato, doxazosina mesilato, fosinopril sódico, clorhidrato de guanfacina, metiidopa, metoprolol succinato, moexipril clorhidrato, monatepil maleato, clorhidrato de pelanserina, clorhidrato de fenoxibenzemina, clorhidrato de prazosina, primidolol, quinapril clorhidrato, quinaprilat, ramipril, clorhidrato de terazosina, candesartán, candesartán cilexetil, telmisartán, bisalato de amlodipina, maleato de amlodipina y bevantolol clorhidrato);

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

142
144

bloqueador beta adrenérgico (por ejemplo acebutolol, acebutolol clorhidrato, alprenolol clorhidrato, atenolol, bunolol clorhidrato, carteolol clorhidrato, celiprolol clorhidrato, cetamolol clorhidrato, cicloprolol clorhidrato, dexpropranolol clorhidrato, diacetolol clorhidrato, dilevalol clorhidrato, esmolol clorhidrato, exaprolol clorhidrato, flestolol sulfato, labetalol clorhidrato, levobetaxolol clorhidrato, levobunolol clorhidrato, metalol clorhidrato, metoprolol, metoprolol tartrato, nadolol, pamatolol sulfato, penbutolol sulfato, practolol, propranolol clorhidrato, sotalol clorhidrato, timolol, timolol maleato, tiprenolol clorhidrato, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarato y nebivolol); o un bloqueador adrenérgico alfa/beta mixto;

- un estimulante adrenérgico (por ejemplo un producto de combinación de clorotiazida y metiidopa, el producto de combinación de metiidopa hidrocloreotiazida y metiidopa, clonidina clorhidrato, clonidina, el producto de combinación de clortalidona y clonidina clorhidrato y guanfacina clorhidrato);
- bloqueador de canal, por ejemplo un bloqueador de canales de calcio (por ejemplo clentiazem maleato, amlodipina besilato, isradipina, nimodipina, felodipina, nilvadipina, nifedipina, teludipina clorhidrato, diltiazem clorhidrato, belfosdil, verapamil clorhidrato o fostedil);
- un diurético (por ejemplo el producto de combinación de hidrocloreotiazida y espironolactona y el producto de combinación de hidrocloreotiazida y triamterene);
- agentes antianginales (por ejemplo amlodipina besilato, amlodipina maleato, betaxolol clorhidrato, bevantolol clorhidrato, butoprozina clorhidrato, carvedilol, cinepazet maleato, metoprolol succinato, molsidomine, monatepil maleato, primidolol, ranolazina clorhidrato, tosifeno o verapamil clorhidrato);
- vasodilatadores por ejemplo vasodilatadores coronarios (por ejemplo fostedil, azaclorezina clorhidrato, cromonar clorhidrato, clonitrato, diltiazem clorhidrato, dipiridamol, droprenilamina, eritritil

143
745

tetranitrato, isosorbida dinitrato, isosorbida mononitrato, lidoflazina, mioflazina clorhidrato, mixidina, molsidomina, nicorandil, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, oxprenolol clorhidrato, pentritinol, perhexilina maleato, prenilamina, propatil nitrato, terodilina clorhidrato, tolamolol y verapamil);

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

146
1441

- heparinas de bajo peso molecular (por ejemplo enoxaparina, nardroparina, dalteparina, certroparina, parnaparina, reviparina y tinzaparina);
- agonistas de receptor hepático X (LXR) por ejemplo GW-3965 y los descritos en WO00224632, WO00103705, WO02090375 y WO00054759 (reivindicación 1 y los ejemplos mencionados de estas cuatro aplicaciones se incorporan aquí por referencia);
- inhibidores de proteína de transporte de triglicéridos microsomales por ejemplo implitapide, CP-346086, JTT-130, BMS-201038, R-103757 y los descritos en WO05/021486, WO03004020, WO03002533, WO02083658 y WO 00242291 (reivindicación 1 y los ejemplos mencionados de estas cuatro solicitudes se incorporan aquí por referencia);
- Un inductor de expresión de Apo A1, por ejemplo los descritos en WO2005032559

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

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

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

145
747

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

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

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

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

Ejemplos

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

1.16
148

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

Los espectros de masas se registraron en uno de los siguientes instrumentos: espectrómetros de masas LCT, QTOF, ZQ, todos de Waters.

LC-MS:

147
74

La separación se llevó a cabo usando Módulos Agilent Serie 1100 o bomba Waters 1525 en una columna Synergi MAX-RP (Fenomenex) C12 3x50 mm 4 μ m con elución de gradiente.

Las muestras se inyectaron usando un Administrador de Muestras ("*Sample Manager*") de Waters 2700.

Fases móviles:

Se aplicaron gradientes genéricas de 5% a 95% acetonitrilo.

Se emplearon tampones que contenían 10 mM de acetato de amonio o 5 mM formiato de amonio/5mM ácido fórmico.

Los espectros de masas se registraron con un Waters ZQ2000 o Waters ZMD equipado con una interface de electropulverización, cambiando el modo de ionización positiva y negativa. Se recogieron los espectros UV por un Agilent 1100 PDA o Waters 2996 DAD y la señal de dispersión de luz con evaporación ("*evaporative light scattering –ELS– signal*") por un Sedere Sedex 55 o 75.

La recolección de los datos y la evaluación se llevaron a cabo usando el software MassLynx.

Datos de masas exactos se determinaron usando un LCT o QTOF MS (Waters) con leucina encefalina (m/z 556.2771) como sustancia de referencia ("*lockmass*"). A menos que se indique lo contrario el ión de masa citado es (MH⁺).

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

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

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

1548

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

DCM	diclorometano;
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
TBTU	<i>o</i> -Benzotriazol-1-il- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio-tetrafluoroborato;
EtOAc	acetato de etilo;
MeCN	acetonitrilo;
TFA	ácido trifluoroacético;
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)acetamida; y
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio;
NMM	<i>N</i> -metil morfolina;
TEA	triethylamina;
DBN	1,5-diazabicyclo-[4,3,0]-non-5-eno.

Ejemplos

Ejemplo 1

***N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenoxi)acetyl)glicil-*b,b*-dimetil-*D*-fenilalanilglicina**

A una solución agitada de *N*-(4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenoxi)acetyl)glicil- β,β -dimetil-*D*-fenilalanina, (23.2 mg, 0.031 mmol) en DCM (2 ml) se agregaron EDC (8.5 mg, 0.044 mmol) y clorhidrato de *terc*-butil glicinato (7.7 mg, 0.046 mmol). Se agregó DMAP (3.8 mg, 0.031 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El análisis con LC-MS mostró el *terc*-butil éster del compuesto del título, *M/z*: 854.64 (*M*-1). El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en ácido fórmico (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas.

149
15

El ácido fórmico se co-evaporó con tolueno. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se agregó trietilamina (0.200 µl, 1.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó de un día para otro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó con HPLC preparativa en una columna C8. Una gradiente de 20 a 50 % MeCN en 0.1M amortiguador NH₄OAc se utilizó como eluyente. Se recolectaron las fracciones puras, se retiró algo del MeCN bajo presión reducida. Luego de liofilizar, se obtuvo el compuesto del título. H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 1.31 (s, 6H), 2.76-2.91 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 4.21 (b, 1H), 4.39-4.50 (m, 4H), 4.55-4.69 (m, 2H), 5.00 (b, 1H), 6.57-6.65 (m, 1H), 6.88-7.00 (m, 3H), 7.02-7.25 (m, 8H), 7.27-7.38 (m, 4H), 7.66 (t, 1H), 7.85 (b, 1H), 8.14 (d, 1H). M/z: 797.22 (M-1).

Ejemplo 2

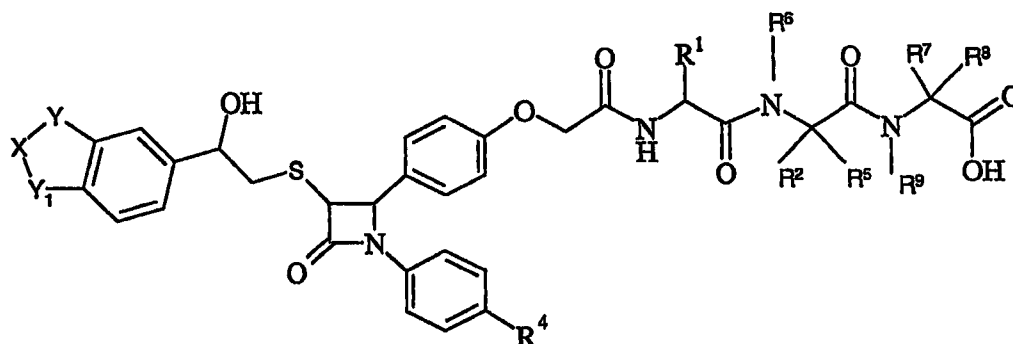
N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-hidroxietyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclohexil-D-alanilglicina

A una solución de ácido {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-oxoetyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acético (0.020 g, 0.040 mmol) en DMF (1 ml) se agregó N-metilmorfolina (0.010 g, 0.099 mmol) seguida por la adición de 3,4-diclorofenol (0.008 g, 0.051 mmol) y TBTU (0.013 g, 0.040 mmol). Luego de 2 horas, se había formado el intermedio 3,4-diclorofeniléster (3,4-diclorofenil {4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-oxoetyl]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetato). Se agregaron glicil-3-ciclohexil-D-alanilglicina (0.014 g, 0.047 mmol) y cloruro de litio (0.025 g, 0.593 mmol) y la se dejó agitar a temperatura de la sala durante 2 horas. Se agregó metanol (1 ml) seguido por la adición de NaBH₄ (0.022 g, 0.593 mmol). La conversión total en el alcohol correspondiente se había obtenido en un término de 5 minutos. La mezcla se purificó a través de HPLC preparativa utilizando un eluyente de

152
170

10-50% CH₃CN en 0.1M amortiguador NH₄OAc. La liofilización de las fracciones puras proporcionó el compuesto deseado. ¹HNMR [(CD₃)₂SO], 400 MHz] δ 0.73-1.65 (m, 13H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.70- 2.88 (m, 6H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 6.95-7.33 (m, 11H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H).

Los siguientes compuestos pudieron prepararse por el procedimiento del Ejemplo 1, pero es posible usar diferentes grupos protectores. R¹, R⁶, R⁸ y R⁹ son hidrógeno en los siguientes ejemplos. R⁴ es fluoro en los siguientes ejemplos:



Ej.	X,Y	Y1	R2	R5	R7
3	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
4	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	H
5	CH ₂ CH ₂	O	ciclohexilo	H	H
6	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
7	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
8	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	H
9	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	H
10	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H
11	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
12	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	H
13	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	H

15/151

14	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
15	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	C ₆ H ₅
16	CH ₂ CH ₂	O	ciclohexilo	H	C ₆ H ₅
17	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ ciclohexilo	H	C ₆ H ₅
18	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	C ₆ H ₅
19	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	C ₆ H ₅
20	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅
21	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅
22	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	C ₆ H ₅
23	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₆ H ₅
24	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₅
25	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	C ₆ H ₅
26	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
27	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
28	CH ₂ CH ₂	O	ciclohexilo	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
29	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ ciclohexilo	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
30	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
31	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
32	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
33	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
34	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
35	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
36	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
37	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ OH
38	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₂ OH
39	CH ₂ CH ₂	O	ciclohexilo	H	CH ₂ OH
40	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ ciclohexilo	H	CH ₂ OH
41	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OH
42	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ OH
43	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ OH
44	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OH
45	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ OH
46	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ OH
47	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ OH
48	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₂ OH

1524
TS

49	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃
50	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₃
51	CH ₂ CH ₂	O	ciclohexilo	H	CH ₃
52	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ ciclohexilo	H	CH ₃
53	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₃
54	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₃
55	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃
56	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃
57	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃
58	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃
59	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃
60	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₃
61	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C=ONH ₂
62	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ C ₆ H ₅ -p-CN	H	CH ₂ C=ONH ₂
63	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ ciclohexilo	H	CH ₂ C=ONH ₂
64	CH ₂ CH ₂	O	ciclohexilo	H	CH ₂ C=ONH ₂
65	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
66	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
67	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂ C=ONH ₂
68	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
69	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ C=ONH ₂
70	CH ₂ CH ₂	O	C(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C=ONH ₂
71	CH ₂ CH ₂	O	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₂ C=ONH ₂
72	CH ₂ CH ₂	O	CH ₂ SC(CH ₃) ₃	H	CH ₂ C=ONH ₂

Preparación de materiales de partida para los Ejemplos anteriores

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

A una solución de *terc*-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) se agregó trifenilfosfina (0.047 g, 0.179 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se concentró. Al residuo

15/153

se agregó diclorometano (3 ml) seguido por la adición de 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). Luego de 30 minutos, se había obtenido la conversión total del tiol. La mezcla se concentró y al residuo se agregó ácido fórmico (2 g) y ácido trifluoroacético (0.2 g). La mezcla se dejó agitar a temperatura de la sala durante 3 horas. El producto crudo se purificó a través de HPLC preparativa utilizando un eluyente de 10-50% CH₃CN en 0.1M amortiguador NH₄OAc. La liofilización de las fracciones puras proporcionó el producto 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).

***tert*-Butil (4-{{(*E*)-[(4-fluorofenil)imino]metil}fenoxi)acetato**

tert-Butil (4-formilfenoxi)acetato (93.7 g, 0.40 mol) se disolvió en tolueno seco (200 mL), y se agregaron 4-fluoroanilina (38.1 mL, 0.40 mol) y ácido *p*-toluenosulfónico (cat, ~1g). La mezcla se hizo refluir en un aparato Dean-Stark durante 2 horas, se enfrió en un baño helado y se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con heptano frío y se secó al 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).

(4*S*)-3-[[[(4-Metoxibencil)tio]acetil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Ácido [(4-metoxibencil)tio]acético (1.3 g, 6.1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (40 ml) seco a 0°C. Se agregaron N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 6.1 g, 6.1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 1.6 g, 12.9 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se agregó (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (1,0 g, 6.1 mol) y la mezcla se agitó a temperatura de la sala durante 24 horas. La mezcla se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía instantánea (Hex : EtOAc 8:2 luego 1:1). Esto proporcionó el compuesto del título. ¹H-NMR (CDCl₃, 200

156
154

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).

***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**

TiCl₄ (1M en CH₂Cl₂, 12.6 mL, 12.6 mmol) se agregó a una solución de tetraisopropil ortotitanato (1.24 mL, 4.2 mmol) en CH₂Cl₂ (80 mL) mantenida a 0°C bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego (4*S*)-3-{[(4-metoxibencil)tio]acetil}-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona (6.0 g, 16.8 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 mL) se agregó gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Luego *tert*-butil (4-{(E)-[(4-fluorofenil)imino]metil}fenoxi)acetato (11.1 g, 33.6 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 mL) se agregó gota a gota durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -40°C y se agitó durante 20 minutos. Se agregó gota a gota etil diisopropilamina (5.8 mL, 33.6 mmol) en 20 mL CH₂Cl₂ durante 20 minutos y la mezcla se agitó a -40°C durante 90 minutos. La mezcla se enfrió entonces a -78°C, se agregó isopropanol (50 mL) y se sometió lentamente a temperatura de la sala durante dos horas. Se agregó H₂O (100 mL) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura de la sala y luego se extrajo dos veces con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en metanol y se formó un precipitado. La filtración y el secamiento proporcionaron el compuesto del título. 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*-Butil (4-{(2*R*,3*R*)-1-(4-fluorofenil)-3-[(4-metoxibencil)tio]-4-oxoazetidín-2-il}fenoxi)acetato**

155
157

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) se disolvió en tolueno seco (500 mL) y se calentó a 90°C bajo una atmósfera inerte. Se agregó N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA, 9.9 mL, 40.6 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante una hora. La mezcla se sometió entonces a 45°C y se agregó tetrabutylamonio (TBAF, 1 g). La mezcla se agitó a 45°C durante 24 horas. Luego de enfriar, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía rápida (Hex : EtOAc 6:1 luego 5:1 luego 4:1). Esto proporcionó el compuesto del título.

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).

***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) se disolvió en CH₂Cl₂ (60 mL) y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera inerte. Se agregó 3-nitro-2-piridinsulfonil cloruro (1.11 g, 5.82 mmol) y la mezcla se agitó durante dos horas a 0°C, una hora a temperatura de la sala. La concentración bajo presión reducida y la purificación por cromatografía instantánea (Hex:EtOAc 2:1) proporcionó el compuesto del título.

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).

Metil N-(*tert*-butoxicarbonil)glicil-3-ciclohexil-D-alaninato

N-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (45 g, 0.257 mol) y N-metilmorfolina (78 g, 0.77 mol) se disolvieron en cloruro de metileno (400 ml). Se agregó TBTU (90.7 g, 0.282 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura de la sala. Se agregó clorhidrato de metil 3-ciclohexil-D-alaninato (57 g,

156
158

0.257 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se extrajo con agua (400 ml). La fase orgánica se separó, se filtró y se evaporó. Se agregó n-heptano (300 ml) al residuo. Se cristalizó el producto y la mezcla se dejó de un día para otro a temperatura de la sala. El precipitado se extrajo completamente mediante filtración y se lavó con n-heptano. ¹H-NMR, 300 MHz, CDCl₃): 0.8-1.8 (m, 22H), 3.72 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 1H), 5.18 (bs, 1H), 6.51 (d, 1H).

***N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicil-3-ciclohexil-D-alanina**

Metil *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicil-3-ciclohexil-D-alaninato (1.5 g, 4.39 mmol) se disolvió en metanol (10 ml). Se agregó hidróxido de sodio (0.23 g, 5.75 mmol), disuelto en agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura de la sala. Se agregó ácido acético (0.2 ml, 3.5 mmol) y la mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se extrajo con cloruro de metileno/agua. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido metanosulfónico (0.65g, 6.8 mmol). La capa orgánica se separó y se evaporó. El residuo sólido se lavó con éter. Se obtuvieron 1.16 g (80.5 %) del compuesto del título.

¹H-NMR, 300 MHz, DMSO): 0.7-1.8 (m, 22H), 3.50 (d, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.73 (d, 1H).

Glicil-3-ciclohexil-D-alanilglicina

N-(*terc*-butoxicarbonil)glicil-3-ciclohexil-D-alanina (1.1 g, 3.35 mmol), *N*-metilmorfolina (0.85 g, 8.4 mmol) y *terc*-butil glicinato (0.53 g, 4.04 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (15 ml). Se agregó TBTU (1.3 g, 4.04 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se extrajo con agua. La capa orgánica se separó y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ácido fórmico (10 ml) y la mezcla se agitó de un día para otro a temperatura de la sala. El ácido fórmico se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (8 ml) y la solución se neutralizó (pH 6-7) mediante la adición de

15/137

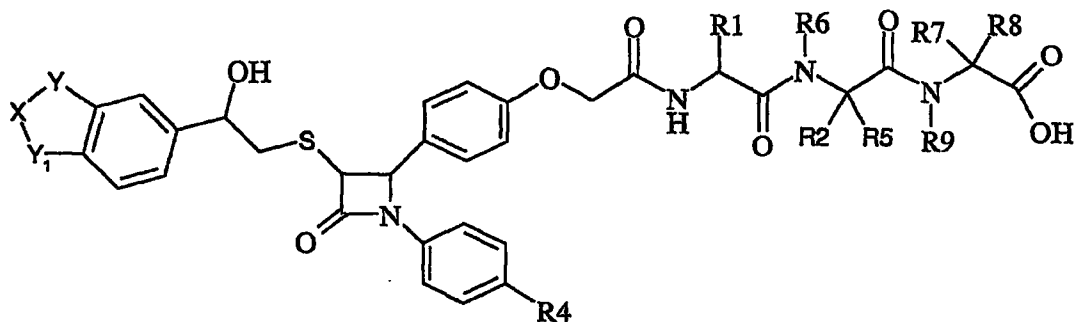
amoníaco concentrado. La mezcla entera se liofilizó y el producto crudo se agregó a acetona (10 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura de la sala. El producto se extrajo completamente mediante filtración y se lavó con acetona para obtener el compuesto del título.

¹H-NMR, 300 MHz, CD₃COOD): 0.8-1.8 (m, 13H), 3.9-4.1 (m, 4H), 4.70 (m, 1H).

Se observará por los expertos en el arte que los ejemplos pueden modificarse en las esferas de la invención, por lo cual la invención no se limita a incorporaciones particulares.

160
158**Reivindicaciones**

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde:

X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂-;

Y es -CH₂- o -O-;

Y₁ es -CH₂- o -O-;

en donde por lo menos uno de **Y** y **Y₁** es -CH₂-;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o arilo;

R², **R⁵**, **R⁷** y **R⁸** son independientemente hidrógeno, un C₁₋₆alquilo ramificado o no ramificado, C₃₋₆cicloalquilo o arilo; en donde dicho C₁₋₆alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, ciano, carbamoilo, carboxi, C₁₋₆alcoxi, arilC₁₋₆alcoxi, (C₁₋₄alquil)₃Si, N-(C₁₋₆alquil)amino, N,N-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alquilS(O)_a, C₃₋₆cicloalquilo, arilo o arilC₁₋₆alquilS(O)_a, en donde *a* es 0-2; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o ciano;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo o C₁₋₆alcoxi;

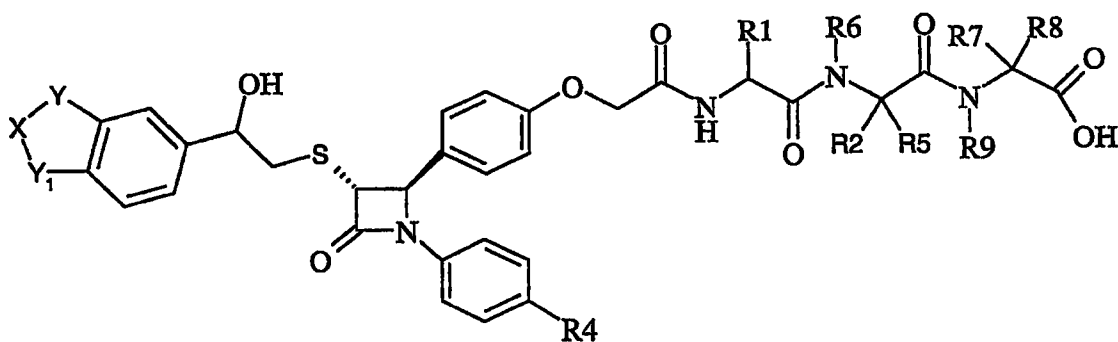
R⁶ y **R⁹** es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o arilC₁₋₆alquilo;

en donde **R⁵** y **R²** pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en donde **R⁶** y **R²** pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono;

o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco de los mismos.

16/129

2. Un compuesto de fórmula (I2)



(I2)

en donde:

X es -CH₂-, -CH₂CH₂-, o -CH₂CH₂CH₂-;

Y es -CH₂- o -O-;

Y es -CH₂- o -O-;

en donde por lo menos uno de **Y** y **Y**₁ es -CH₂-;

R¹ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o arilo;

R², **R**⁵, **R**⁷ y **R**⁸ son independientemente hidrógeno, un C₁₋₆alquilo ramificado o no ramificado, C₃₋₆cicloalquilo o arilo; en donde dicho C₁₋₆alquilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más hidroxilo, amino, guanidino, ciano, carbamilo, carboxi, C₁₋₆alcoxi, arilC₁₋₆alcoxi, (C₁₋₆alquil)₃Si, *N*-(C₁₋₆alquil)amino, *N,N*-(C₁₋₆alquil)₂amino, C₁₋₆alquilS(O)_a, C₃₋₆cicloalquilo, arilo o arilC₁₋₆alquilS(O)_a, en donde *a* es 0-2; y en donde cualquier grupo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o ciano;

R⁴ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, halo o C₁₋₆alcoxi;

R⁶ y **R**⁹ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o arilC₁₋₆alquilo;

en donde **R**⁵ y **R**² pueden formar un anillo con 2-7 átomos de carbono y en donde **R**⁶ y **R**² pueden formar un anillo con 3-6 átomos de carbono; o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco de los mismos.

16160

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde:

X es $-\text{CH}_2-$.

4. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, en donde:

Y es carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R¹ es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R² y **R**⁵ son independientemente hidrógeno, un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado o C_{3-6} cicloalquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo se sustituye por arilo.

7. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R⁴ es halo.

8. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R⁶ y **R**⁹ son hidrógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con alguna de las reivindicaciones precedentes, en donde:

R⁷ y **R**⁸ son hidrógeno.

10. Uno o más compuestos seleccionados de:

161
267

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*-fenilalanilglicina; y

N-({4-[(2*R*,3*R*)-3-{[2-(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-2-hidroxietil]tio}-1-(4-fluorofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenoxi}acetil)glicil-3-ciclohexil-*D*-alanilglicina.

11. Un método de tratar o prevenir enfermedades hiperlipidémicas, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un mamífero necesitado de ello.

12. Un método de tratar o prevenir arteriosclerosis, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un mamífero necesitado de ello.

13. 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 10 a un mamífero necesitado de ello.

14. Un método para tratar o prevenir tumores asociados con el colesterol, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 a un mamífero necesitado de ello.

15. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o sustancias portadoras farmacéuticamente aceptables.

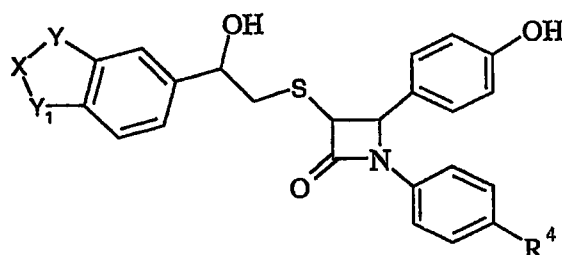
164
162

16. Una combinación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (II) con un agonista PPAR α y/o γ .

17. Una combinación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o (II) con un inhibidor de HMG Co-A reductasa.

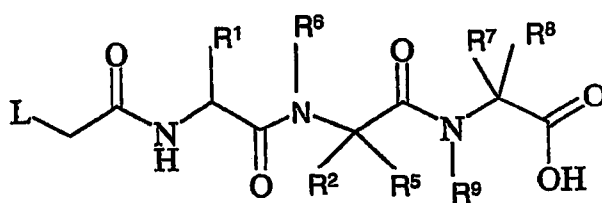
18. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal, o un profármaco de los mismos, proceso (en donde grupos variables son, a menos que se especifique lo contrario, como se definen en fórmula (I)) que comprende cualquiera de los pasos:

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



(II)

con un compuesto de fórmula (III):

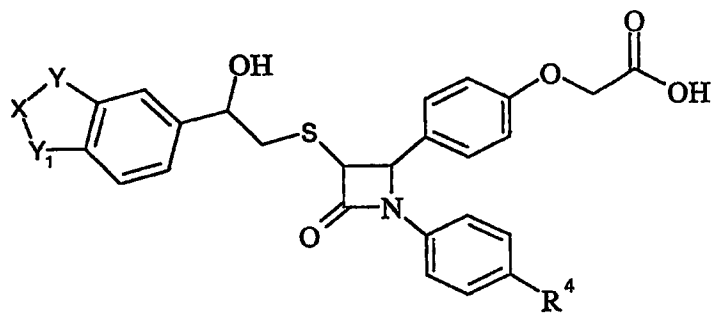


(III)

en donde L es un grupo desplazable;

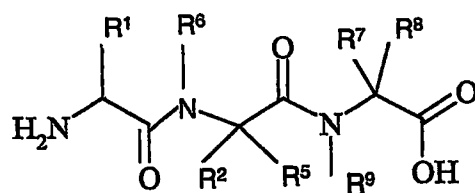
Proceso 2) hacer reaccionar un ácido de fórmula (IV):

163



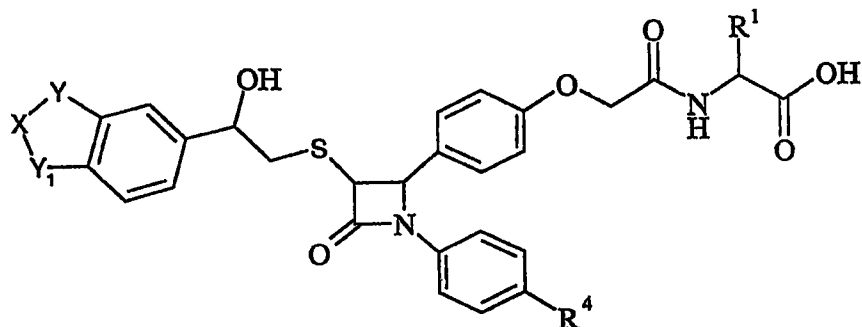
(IV)

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



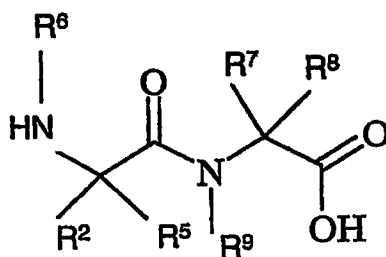
(V)

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



(VI)

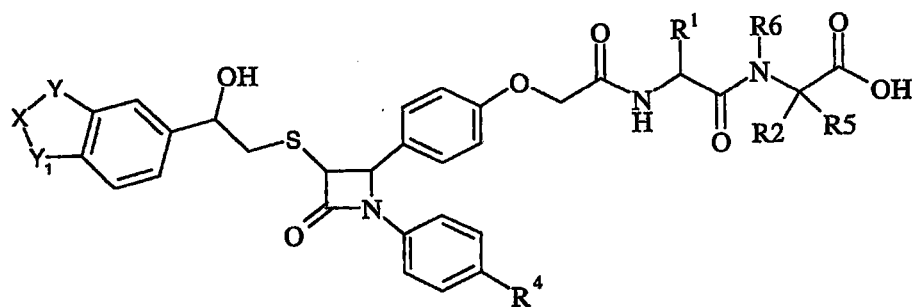
o su derivado activado; con una amina de fórmula (VII):



(VII)

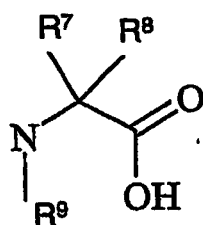
Proceso 3a): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIa):

164



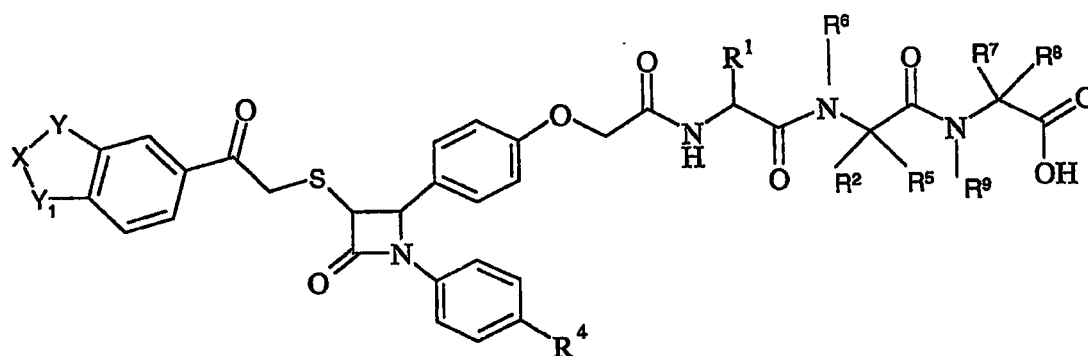
(VIa)

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



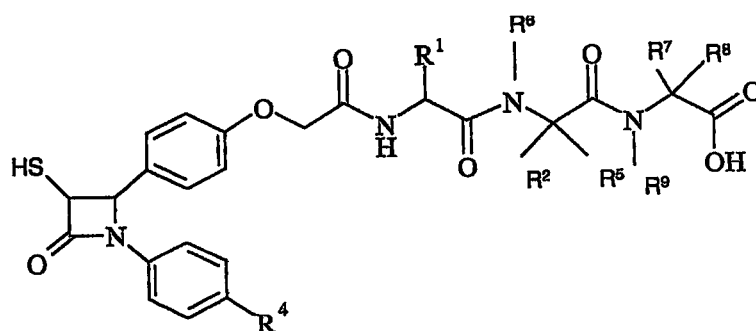
(VIIa)

Proceso 4): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

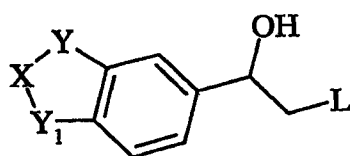
Proceso 5): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

con un compuesto de fórmula (X):

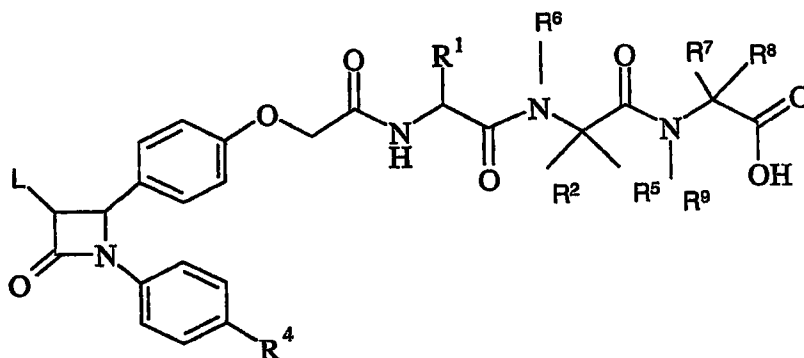
167/05



(X)

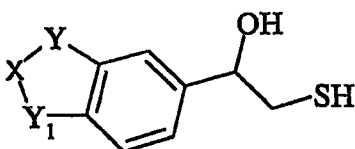
en donde L es un grupo desplazable;

Proceso 6): hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI):



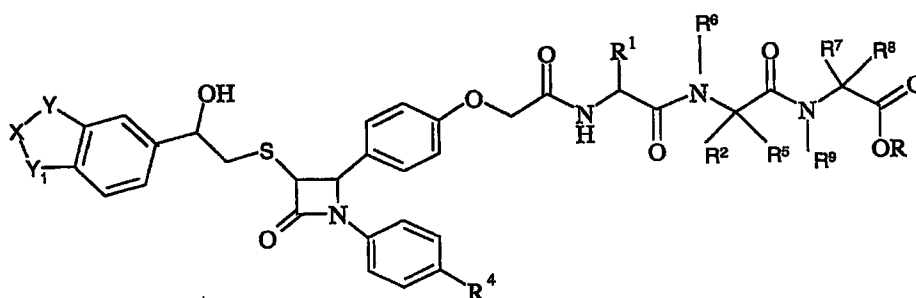
(XI)

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



(XII)

Proceso 7): des-esterificar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

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

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 model] 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	101844-1 WO
I	Title of Invention	CHEMICAL COMPOUNDS III
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)	DAHLSTRÖM, Mikael
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	FI
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)	KARLSSON, Staffan
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LEMURELL, Malin
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)	NORDBERG, Peter
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)	STARKE, Ingemar
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

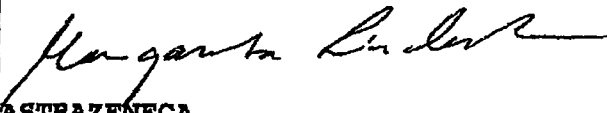
PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

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	0501469-1	
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 05/00367	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	64	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	78	
	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 05/00367	
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		

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	

170
X 22

101844-1 WO

5/5

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Södertälje, Sweden

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

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or 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.

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.

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.

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.

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.**

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.**

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.

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.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

hoy de de 200_

this 18th day of July 2003

Firma

Signature

Nombre

Name KEVIN BILL

173
172

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: MIKAEL DAHLSTRÖM, STAFFAN
KARLSSON, MALIN LEMURELL, PETER NORDBERG 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

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

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

de

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

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

Estado de
non fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.



Hoy de de compareció(eron)
ante mí

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

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me
KEVIN BILL

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

ATTORNEY

of

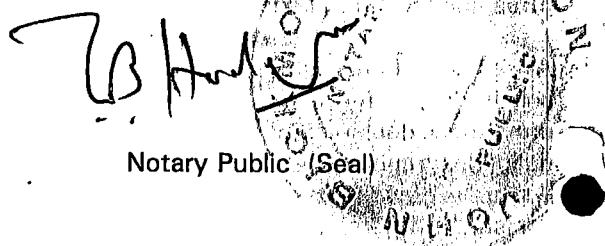
ATTRAZENECA AB

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

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

State of Sweden
under date of 1st January 2003

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



NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of
personally appeared before me

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

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

174
125
77

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le **17 February 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

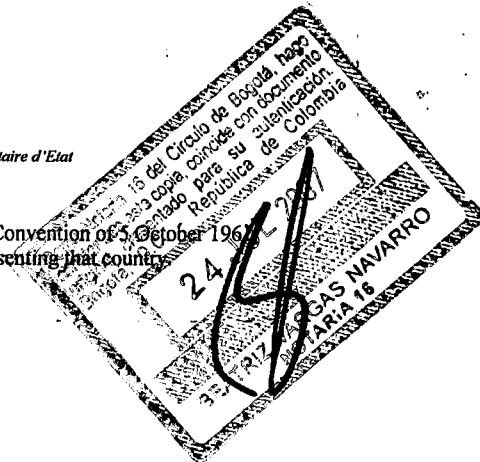
8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **J. Ireland**



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.



REPUBLICA DE COLOMBIA



GAYIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Burlin

5562241

Fecha de la oficina de registro

Clase de oficina	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9190
------------------	---------------	---------	-------------------------------------	-----------	---------------	------------------	--------	------

COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32

Apellido y nombres completos

CASTRO DUQUE RAMIRO

Documento de identificación (Clase y número)

C.C. No. 170322 DE BOGOTA Sexo (en Letras) MASCULINO

Fecha de la defunción

Año 2004 Mes 10 Día 30 Hora 04:10 PM Número de certificado de defunción A. 2094375

Lugar donde profiere la sentencia

Documento presentado

Autorización judicial

Certificado Médico

Nombre y cargo del funcionario

EDGAR DAVID REGINO H.

Documento de identificación (Clase y número)

C.C. No. 15030154 DE LORICA/ CORDOBA

Apellido y nombres completos

Documento de identificación (Clase y número)

Fecha de inscripción

Año 2004 Mes 1 Día 02

PADRE ALFONSO CASTRO ESPACIO PARA NOTAS

MERCEDES DUQUE

126
128

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



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.