

~~OPOSICIÓN~~



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08-33464

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS ANTIHIPERCOLESTEROLÉMICOS

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907.
E.U.A.

A 61 K 31/397
A 61 P 3/06

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 3 de Abril de 2008

P2008/000064

56

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033464-00000-0000

Fecha: 2008-04-03 15:58:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11: PATENTE IYI-Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411: PRESENTACION Fojos: 1202

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000064

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Robert J. Devita; Gregori J. Morriello; Peter Lin

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses, Británico

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/038551

Fecha Septiembre 29, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/044318

Fecha Abril 19, 2007

6

Título (54) COMPUESTOS ANTIHIPERCOLESTEROLÉMICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 205/08

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 5, 2005

(31) Número de Solicitud

60/723.781

9

Comprobante de pago No. 08-24,725

Fecha Marzo 26 de 2008

10

ANEXOS

☒ x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒ x

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-055.540

☒ x

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒ x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

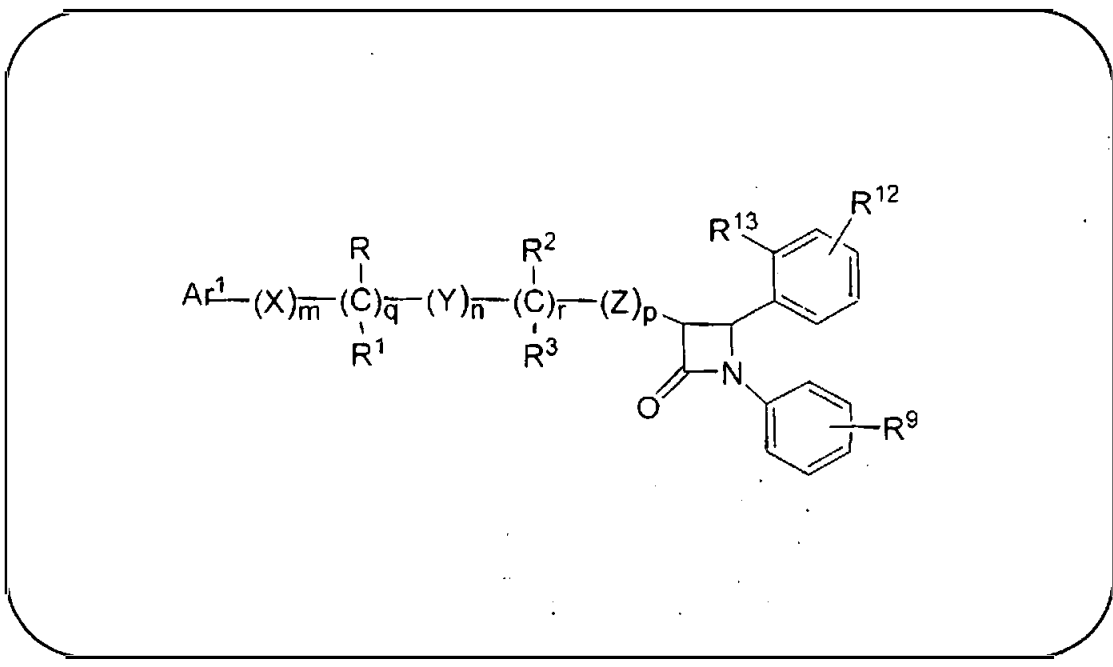
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒ x

Otros. Búsqueda Internacional

11

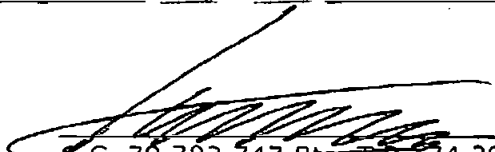
FIGURA CARACTERÍSTICA:



☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE


C. 79 782 747 Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800171089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 24,725
FECHA : MARZO 26 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-033464- -00000-0000

Fecha: 2008-04-03 15:58:07 Dep. 2020 NUECRLACIONE
Trs 11 PATENTE/II Evs. 373 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 120

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107000	26/03/2008	4,011,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50000 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: CINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad MERCK & Co. Inc., constituida de acuerdo a las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/o NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad MERCK & Co. Inc., en la República de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007



J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.
NOTARIA EL ANTERIOR FOLIO NUMERO A:

27 FOLIO NUMERO 27 DE LA
ANTE EL FOLIO 27 DE LA
DE LA FOLIO 27 DE LA

Con C.C. 79376996
VARELA JIMENEZ
DOCUMENTO DE LA FOLIO 27 DE LA
FOLIO 27 DE LA FOLIO 27 DE LA

EL FOLIO 27 DE LA FOLIO 27 DE LA

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

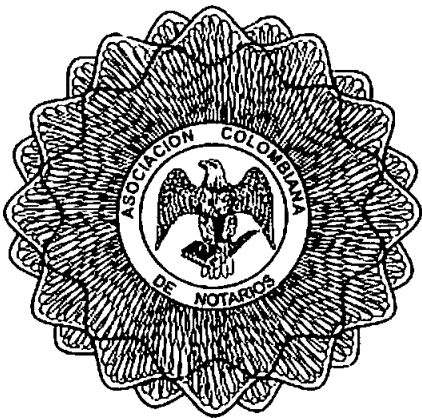
REPÚBLICA DE COLOMBIA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA

1993 27 Bogotá DC

WK

4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -

TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los

Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),

ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA -

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA- - - - -

NIT: 830122870-6. - - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad legalmente constituida mediante escritura pública número mil ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su protocolización y declaró - - - - -

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

PODER GENERAL - - - - -

NO OLVIDE VERIFICAR
Maria Eugenia Rojas de Urueta

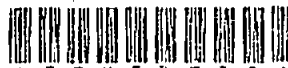
El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 6 4 7 1 8 1 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	INSCRIPCION	FECHA
0001328	2003/07/04	00039	BOGOTA D.C.	00887749	2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA VEINTISIETE
Maria Eugenia Rojas de Uruea

~~E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE~~
OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C. 00045483209
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00

RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C. 00079376996
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C. 00079782747
NO. CUOTAS: 4,000.00	VALOR:\$40,000,000.00

TOTALES

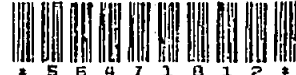
NO. CUOTAS: 12,000.00	VALOR :\$120,000,000.00
-----------------------	-------------------------

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01



* 5 6 4 7 1 8 1 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
GERENTE	
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	C.C.00079782747
PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE	
RAISBECK LLINAS JAMES IAN	C.C.00079376996
SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE	
FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA	C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO	C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

NOTARIA 39 DE BOGOTA
Maria Eugenia Rojas de Urbina

T-A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

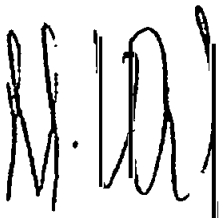
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.



TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
573217
CONSULADO DE
NUEVA YORK
LA FUNCIÓN INDICADA

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- País: Estados Unidos de América
 - Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi
 - Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey
 - Lleva el sello/estampilla de: Barbara Ann Cozzi, Notario
- Certificado
- En: Trenton, New Jersey
 - El: 6 de February de 2007
 - Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
 - Bajo el No.: A282565
 - Sello / estampilla: El Estado de New Jersey - Sello del Estado
 - Firma: Bradley Abelow

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 MAR 1 A 8:49
Jefe de Delegaciones
BROOKLYN, N.Y.

María Inés Rodríguez de la Haza

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."

Fecha: 15 de Febrero de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 9508



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

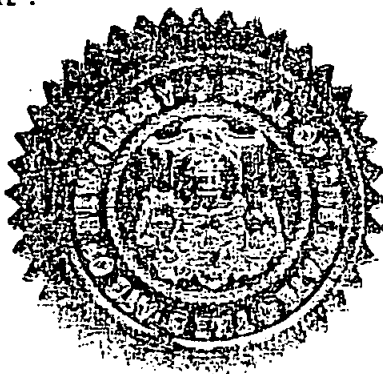
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley . Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncalcano

General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

MERCK & CO., INC.

domiciliado en

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotta
Donna L. Margiotta, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1, 2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1, 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Donna L. Margiotto
of legal age and domiciled in
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):
Corporate Resolution No. 5 – Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Donna L. Margiotto
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

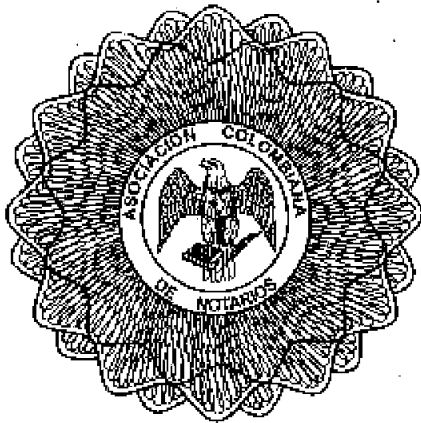
NOTARY PUBLIC (Signature):X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

NOTARIA VEINTISIETE
Maria Eugenia Rojas de Urqueta

WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA -----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

2. Que el otorgamiento ha suscrito el referido documento en su carácter de ----- de -----

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentren dentro de los que comprenden su objeto social. -----

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir poder, y que ésta es legítima. -----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): -----

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés: -----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008" -----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----
El presente documento público -----
2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----
3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----
4. Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----
- 6) El 6 de February de 2007 -----
7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jesery. -----
- 8 Bajo el No. A282565 -----
9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jesery- Sello del Estado--
10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

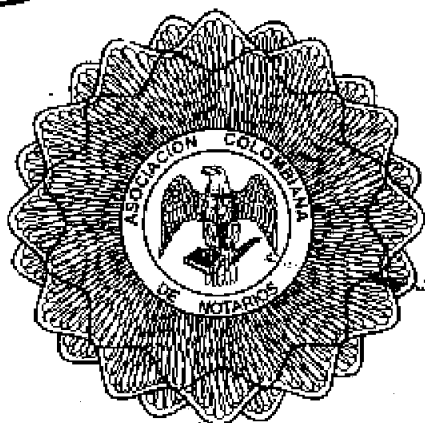
E-mail: treseser1@yahoo.com 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad ~~formal de estos~~ instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente ~~instrumento~~ ~~instrumento~~ La(el) Notaria(o) no acepta ~~correcciones o modificaciones~~ sino en la forma y casos previstos por la Ley. --Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos: WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.-----

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 14.642.00 ✓

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700

[Handwritten Signature]
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

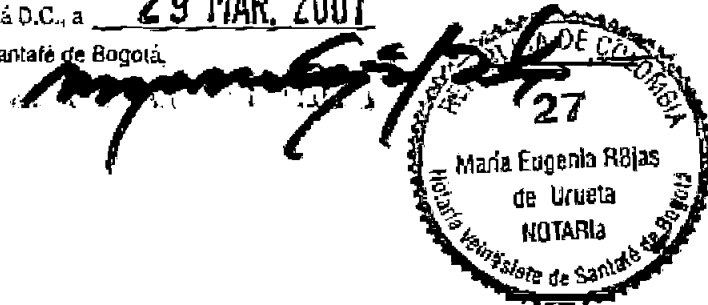


red b.

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escripura Pública No. 812
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expide en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007
El Notario Ventisiete de Santafé de Bogotá,



ESPECIAL EN BLANCO

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ESTE DOCUMENTO PUBLICO
2. HA SIDO FIRMADO POR GABRIELE B CROWLEY
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE NOTARIO PUBLICO DE NEW JERSEY
4. LLEVA EL SELLO /ESTAMPILLA DE GABRIELE B. CROWLEYI, NOTARIO.

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY
 6. EL DIA 2 DE MARZO DE 2008
 7. POR R. David Rousseau, TESORERO DE NUEVA JERSEY
 8. No. A321864
 9. SELLO/ESTAMPILLA
 10. FIRMADO
- (HAY FIRMA) R. David CROWLEY
- (SELLO DORADO): ESTADO DE NUEVA JERSEY

14

RECONOCIMIENTO

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Yo DINISE MARKOWSKI, con el presente juro que las fotocopias anexas de: cesiones y acuerdos de estados unidos, Caso No. 22066PV, titulado "**COMPUESTO DE HIPERCOLESTEROLEMIA**", SON autenticas, correctas y completas copias de los documentos originales por los cuales yo tengo responsabilidad de custodia.

Firma.

DINISE MARKOWSKI
Asociado de Personal II

Suscrito y Juramentado ante mi el 5 de febrero de 2008.

(firma) GABRIELE B. CROWLEY
Notario Publico de New Jersey
Mi comisión vence el 14 de Noviembre de 2012

Caso Extranjero No.: 22066

Caso Documento No. 22066PV
U.S. Serial No. 60/723,781
Fecha de presentación OCT. 5.2005
Solicitud PCT No.
Fecha de presentación:

Firma: Rahway el 22 de diciembre de 2005

Robert J. DeVita

Gregori J. Morriello

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Personalmente, compareció ante mi los citados Robert J. DeVita Gregori J. Morriello

Que me conoce y sabe que soy la persona que ejecuta el anterior instrumento anuncio reconocido instrumento que se dice de su acto libre y en los hechos de este día 27 de diciembre de 2005.

(FIRMA) KAREN ANN DROST
Notario Público de New Jersey

78

Caso Documento No.	<u>22066PV</u>
U.S. Serial No.	<u>60/723,781</u>
Fecha de presentación	<u>OCT. 5.2005</u>
Solicitud PCT No.	
Fecha de presentación:	

Firma: Rahway el 9 de junio de 2006

Peter Lin

ESTADO DE NUEVA JERSEY) SS:

CONDADO DE UNION)

Personalmente, compareció ante mí los citados Peter Lin

Que me conoce y sabe que soy la persona que ejecuta el anterior
instrumento anuncio reconocido instrumento que se dice de su acto libre y en
los hechos de este día 9 de junio de 2006.

(FIRMA) DIANE S- WALSH
Notario Público de New Jersey
Mi comisión vence el 5/72008

Bogotá D.C., abril 3, 2007

OLARTE RAISBECK FRIERI MOURE & CASTRO LTDA.
Attn: Luz Marina Bulla

DEBE A :

Miguel Antonio Castro
C.C. No. 79.453.599 de Bogotá

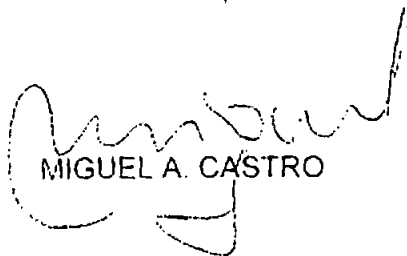
Por favor consignar a la cuenta de ahorros No. 2220022436 de
MEGABANCO

Por concepto de traducción oficial al español de documento de cesión para
MERCK, PCT/IB2008/0064.

4 páginas x 25.000 = \$100.000

Son cien mil pesos m/cte.

Atentamente,


MIGUEL A. CASTRO

P2008/66

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GABRIELE B CROWLEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GABRIELE B CROWLEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 27TH DAY OF MARCH 2008
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A321864
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



19
COLOMBIA

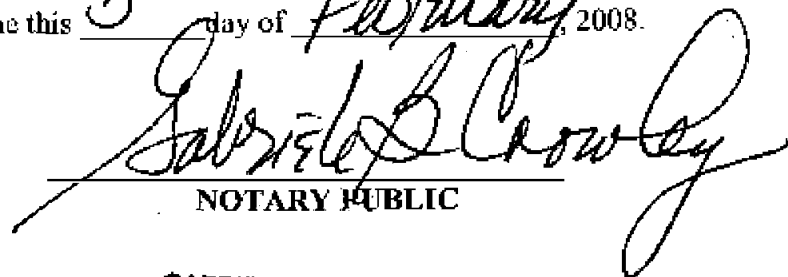
STATE OF NEW JERSEY)
)SS:
COUNTY OF UNION)

I, **DENISE MARKOWSKI**, hereby swear that the attached photocopy of:
U.S. Assignment and Agreement, Case No. 22066PV, entitled "ANTI-
HYPERCHOLESTEROLEMIC COMPOUNDS" is a true, correct, and complete
copy of the original document for which I have custodial responsibility.



DENISE MARKOWSKI
STAFF ASSOCIATE II

Subscribed and sworn to before me this 5th day of February, 2008.



NOTARY PUBLIC

Foreign Case No.: 22066

GABRIELE B. CROWLEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Nov. 14, 2012

PATENT

Attorney Docket Number 22066PVU.S. Serial No. 60/723,781Filing Date October 5, 2005

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Robert J. DeVita, Gregori J. Morriello, and Peter Lin

of 681 Westfield Ave., Westfield, NJ 07090; 16 Arrowgate Dr., Randolph, NJ 07869; 8 Brian Road, Edison, NJ 08817; respectively,

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue,
 of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all
 countries, in and to certain inventions relating to

ANTI-HYPERCHOLESTEROLEMIC COMPOUNDS

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 22066PV and in application(s) Serial No.
 filed on _____; Serial No. _____ filed on _____; Serial No. _____ filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial
 Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and
 continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming
 priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal
 representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful
 oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any
 and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed
 are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

This document may be executed in any number of counterparts, each of which so executed shall be deemed to be an original,
 but all such counterparts shall together constitute but one and the same document.

We hereby authorize our attorney, Carol S. Quagliato or an attorney with Power of Attorney in this application,
 of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No. (s), PCT Appl. No. (s) and Filing Date (s) of said application(s) when known.

PATENT

Attorney Docket Number 22066PV

U.S. Serial No. 60/723,781

Filing Date October 5, 2005

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at Rahway this 22nd day of December, 2005.

[Signature]
Robert J. DeVita

[Signature]
Gregori J. Morriello

STATE OF NEW JERSEY
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named Robert J. DeVita

Gregori J. Morriello

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 22nd day of December, 2005.

[Signature]
Notary Public

KAREN ANN DROST
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 10/22/2008

22

PATENT

Attorney Docket Number 22066PV

U.S. Serial No. 60/723,781

Filing Date October 5, 2005

PCT Appl. No. _____

Filing Date _____

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Signed at Rahway this 9th day of January, 2006
Peter Lin
Peter Lin

STATE OF NEW JERSEY }
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named Peter Lin

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 9th day of January, 2006.

Diane S. Walsh
DIANE S. WALSH
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY Notary Public
Commission Expires 5/7/2006

Signed at _____ this _____ day of _____, _____

County of _____ } SS.

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____, _____.

Notary Public

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/044318 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 205/08 (2006.01)

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/038551

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date:
29 September 2006 (29.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/723,781 5 October 2005 (05.10.2005) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

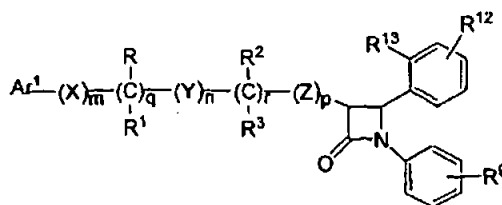
(75) Inventors/Applicants (for US only): DEVITA, Robert, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MORRIELLO, Gregori, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIN, Peter [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

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

(54) Title: ANTI-HYPERCHOLESTEROLEMIC COMPOUNDS



(57) Abstract: This invention provides cholesterol absorption inhibitors of Formula I; and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for lowering plasma cholesterol levels, particularly LDL cholesterol, and for treating and preventing atherosclerosis and atherosclerotic disease events.

TITLE OF THE INVENTION

ANTI-HYPERCHOLESTEROLEMIC COMPOUNDS

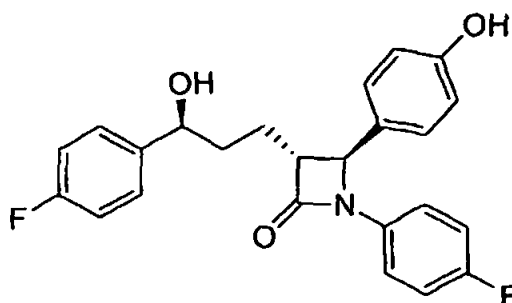
BACKGROUND OF THE INVENTION

The instant invention relates to substituted 2-azetidinones and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, and to their use alone or in combination with other active agents to treat hypercholesterolemia and for preventing, halting or slowing the progression of atherosclerosis and related conditions and disease events.

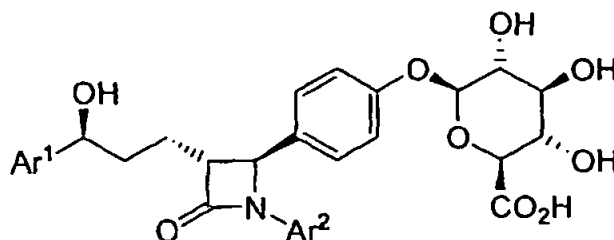
It has been clear for several decades that elevated blood cholesterol is a major risk factor for coronary heart disease, and many studies have shown that the risk of CHD events can be reduced by lipid-lowering therapy. Prior to 1987, the lipid-lowering armamentarium was limited essentially to a low saturated fat and cholesterol diet, the bile acid sequestrants (cholestyramine and colestipol), nicotinic acid (niacin), the fibrates and probucol. Unfortunately, all of these treatments have limited efficacy or tolerability, or both. Substantial reductions in LDL (low density lipoprotein) cholesterol accompanied by increases in HDL (high density lipoprotein) cholesterol could be achieved by the combination of a lipid-lowering diet and a bile acid sequestrant, with or without the addition of nicotinic acid. However, this therapy is not easy to administer or tolerate and was therefore often unsuccessful except in specialist lipid clinics. The fibrates produce a moderate reduction in LDL cholesterol accompanied by increased HDL cholesterol and a substantial reduction in triglycerides, and because they are well tolerated these drugs have been more widely used. Probucol produces only a small reduction in LDL cholesterol and also reduces HDL cholesterol, which, because of the strong inverse relationship between HDL cholesterol level and CHD risk, is generally considered undesirable. With the introduction of lovastatin, the first inhibitor of HMG-CoA reductase to become available for prescription in 1987, for the first time physicians were able to obtain large reductions in plasma cholesterol with very few adverse effects.

Recent studies have unequivocally demonstrated that lovastatin, simvastatin and pravastatin, all members of the HMG-CoA reductase inhibitor class, slow the progression of atherosclerotic lesions in the coronary and carotid arteries. Simvastatin and pravastatin have also been shown to reduce the risk of coronary heart disease events, and in the case of simvastatin a highly significant reduction in the risk of coronary death and total mortality has been shown by the Scandinavian Simvastatin Survival Study. This study also provided some evidence for a reduction in cerebrovascular events. Despite the substantial reduction in the risk of coronary morbidity and mortality achieved by simvastatin, the risk is still substantial in the treated patients. For example, in the Scandinavian Simvastatin Survival Study, the 42% reduction in the risk of coronary death still left 5% of the treated patients to die of their disease over the course of this 5 year study. Further reduction of risk is clearly needed.

A more recent class of anti-hyperlipidemic agents that has emerged includes inhibitors of cholesterol absorption. Ezetimibe, the first compound to receive regulatory approval in this class, is currently marketed in the U.S. under the tradename ZETIA®. Ezetimibe has the following chemical structure and is described in U.S. Patent No.'s Re. 37721 and 5,846,966:

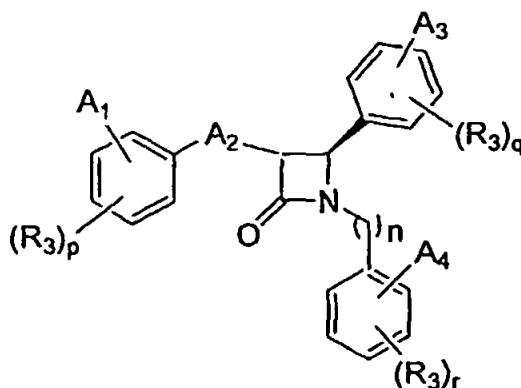


Sugar-substituted 2-azetidinones, including glucuronidated analogs of the following general structure:

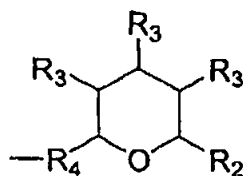


-) and methods for making them are disclosed in U.S. Patent No. 5,756,470, wherein Ar¹ and Ar² are unsubstituted or substituted aryl groups.

Additional cholesterol absorption inhibitors are described in WO2002/066464 A1 (applied for by Kotobuki Pharmaceutical Co.), and US2002/0137689 A1 (Glombik et al.). WO2002/066464 A1 discloses hypolipidemic compounds of general formula

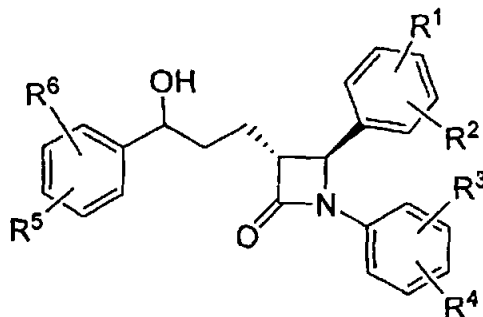


wherein, among other definitions, A₁, A₃ and A₄ can be



and wherein R₂ is -CH₂OH, -CH₂OC(O)-R₁, or -CO₂R₁; R₃ is -OH or -OC(O)R₁, and R₄ is -(CH₂)_kR₅(CH₂)_i- where k and i are zero or integers of one or more, and k+i is an integer of 10 or less; and R₅ is a single bond, -CH=CH-, -OCH₂-, carbonyl or -CH(OH).

5 US2002/0137689 A1 discloses hypolipidemic compounds of general formula

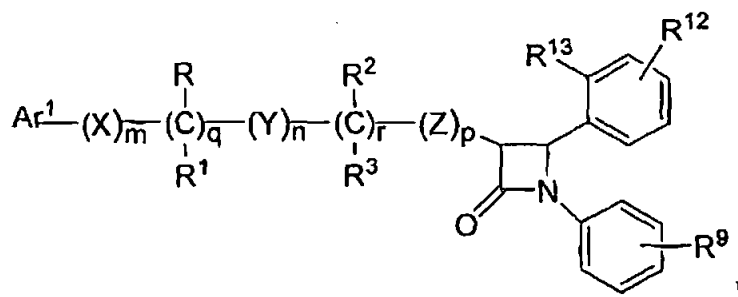


wherein, among other definitions, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ independently of one another can be (C₀-C₃₀)-alkylene-(LAG), where one or more carbon atoms of the alkylene radical may be replaced by -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alkyl)-, -N((C₁-C₆)-alkylphenyl) or
 10 -NH-; and (LAG) is a sugar residue, disugar residue, trisugar residue, tetrasugar residue; a sugar acid, or an amino sugar.

In the ongoing effort to discover novel treatments for hyperlipidemia and atherosclerotic process, the instant invention provides novel cholesterol absorption inhibitors, described below.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

One object of the instant invention is to provide novel cholesterol absorption inhibitors of Formula I



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

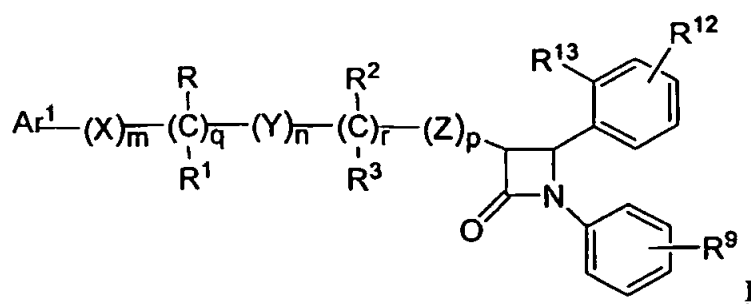
A second object of the instant invention is to provide a method for inhibiting cholesterol absorption comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I to a patient in need of such treatment. Another object is to provide a method for reducing plasma cholesterol levels, especially LDL-cholesterol, and treating hypercholesterolemia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I to a patient in need of such treatment.

As a further object, methods are provided for preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis, as well as for halting or slowing the progression of atherosclerotic disease once it has become clinically evident, comprising the administration of a prophylactically or therapeutically effective amount, as appropriate, of a compound of Formula I to a patient who is at risk of developing atherosclerosis or who already has atherosclerotic disease. Another object of the present invention is the use of the compounds of the present invention for the manufacture of a medicament useful in treating, preventing or reducing the risk of developing these conditions. Other objects of this invention are to provide processes for making the compounds of Formula I and to provide novel pharmaceutical compositions comprising these compounds.

Additionally the compounds of this invention, particularly radioactive isotopes of the compounds of Formula I, can be used in screening assays, where the assay is designed to identify new cholesterol absorption inhibitors that have the same mechanism of action as ezetimibe. Additional objects will be evident from the following detailed description.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The novel cholesterol absorption inhibitors of the instant invention are compounds of structural Formula I



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

Ar¹ is selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-6alkyl)- and -C(C₁-6alkyl)₂-;

R is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁸, -O(CO)NR⁶R⁷, a sugar residue, a disugar residue, a trisugar residue and a tetrasugar residue;

R^1 is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl and aryl, or R and R¹ together are oxo;

R^2 is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁸ and -O(CO)NR⁶R⁷;

R^3 is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl and aryl, or R² and R³ together are oxo;

q and r are integers each independently selected from 0 and 1 provided that at least one of q and r is 1;

5 m, n and p are integers each independently selected from 0, 1, 2, 3 and 4, provided that the sum of m, n, p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;

t is an integer selected from 0, 1 and 2;

R^4 is 1-5 substituents independently selected at each occurrence from the group consisting of:

10 -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-C₁₋₅alkyl-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵(CO)R⁶,
-NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -COR⁵,
-SO₂NR⁵R⁶, -S(O)_tR⁸, -O-C₁₋₁₀alkyl-COOR⁵, -O-C₁₋₁₀alkyl-CONR⁵R⁶ and fluoro;

R^5 , R^6 and R^7 are independently selected at each occurrence from the group consisting of -H, -C₁₋₆alkyl, aryl and aryl-substituted -C₁₋₆alkyl;

R^8 is selected from the group consisting of -C₁₋₆alkyl, aryl and aryl-substituted -C₁₋₆alkyl;

15 R^9 is selected from the group consisting of -C≡C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹, -C≡C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹ and -(CH₂)_w-NR¹⁰R¹¹;

w is an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8; and

y is an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5 and 6; and

R^{10} is selected from the group consisting of -H and -C₁₋₃alkyl;

20 R^{11} is selected from the group consisting of -H, -C₁₋₃alkyl, -C(O)-C₁₋₃alkyl, -C(O)-NR¹⁰R¹⁰, -SO₂-C₁₋₃alkyl, and -SO₂-phenyl;

R^{12} is selected from the group consisting of -C₁₋₁₅alkyl mono- or poly-substituted with -OH, -CH=CH-C₁₋₁₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH, -C≡C-C₁₋₁₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH, and

25
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ || \\ -(\text{CH}_2)_v-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \end{array};$$

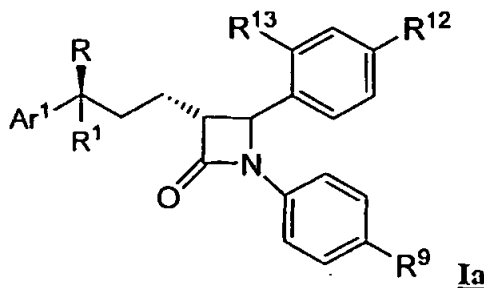
v is an integer selected from 0 and 1; and

R¹³ is selected from the group consisting of -H and -OH.

In one embodiment of this invention are compounds of Formula I wherein the sum of m, q and n is 1, 2, 3, 4, or 5 when p is 0 and r is 1.

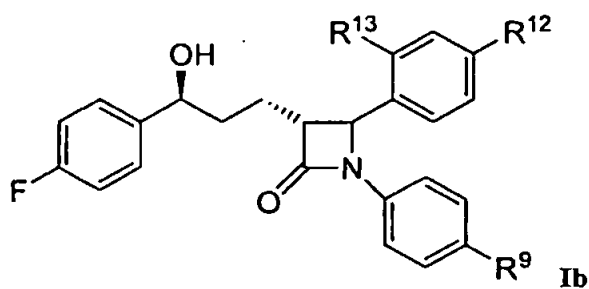
In another embodiment of this invention are compounds of Formula I wherein r is zero and m is zero.

In a another embodiment of this invention are compounds Formula I having structural Formula Ia,



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein the variables (Ar¹, R, R¹, R⁹, R¹², R¹³) are as defined in Formula I.

In another embodiment of this invention are compounds Formula I having structural Formula Ib,



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein the variables (R⁹, R¹², R¹³) are as defined in Formula I.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein Ar¹ is selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl wherein R⁴ is 1-2 substituents independently selected at each occurrence from the group consisting of: -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-C₁₋₅alkyl-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵(CO)R⁶, -NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -S(O)_tR⁸, -O-C₁₋₁₀alkyl-COOR⁵, -O-C₁₋₁₀alkyl-CONR⁵R⁶ and fluoro. In a class of this embodiment, Ar¹ is unsubstituted, mono- or di-substituted phenyl. In a sub-class, Ar¹ is phenyl mono-substituted with fluoro, and particularly 4-fluoro-phenyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein R is -OR⁶; in a class of this embodiment, R is -OH.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein R¹ is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein R² is -OR⁶; in a class of this embodiment, R² is -OH.

5 In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein R³ is -H.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib wherein R⁹ is -(CH₂)_w-NR¹⁰R¹¹. In a class of this embodiment, R¹¹ is selected from -SO₂-C₁₋₃alkyl and -SO₂-phenyl. In a sub-class of this class, R⁹ is -(CH₂)_wNR¹⁰-SO₂CH₃. In a further sub-class, w is
10 an integer selected from 3, 4, 5 and 6.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib wherein R⁹ is -C=C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹. In a class of this embodiment, R¹¹ is selected from -SO₂-C₁₋₃alkyl and -SO₂-phenyl. In a sub-class of this class, R⁹ is -C=C-(CH₂)_y-NR¹⁰-SO₂CH₃. In a further
15 sub-class, y is an integer selected from 1, 2, 3 and 4.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib wherein R⁹ is -C≡C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹. In a class of this embodiment, R¹¹ is selected from -SO₂-C₁₋₃alkyl and -SO₂-phenyl. In a sub-class of this class, R⁹ is -C≡C-(CH₂)_y-NR¹⁰-SO₂CH₃. In a further
20 sub-class, y is an integer selected from 1, 2, 3 and 4.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein R¹⁰ is selected from -H and methyl.

25 In another embodiment of this invention are compounds of Formula I and Ia wherein R¹¹ is selected from -SO₂-C₁₋₃alkyl and -SO₂-phenyl.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib wherein -C₁₋₁₅alkyl mono- or poly-substituted with -OH. In a class of this embodiment, R¹² is -C₁₋₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH. In a sub-class of this class, R¹² is -C₃₋₆ alkyl mono- or
30 poly-substituted with -OH.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib wherein R¹² is -CH=CH-C₁₋₁₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH.

In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib wherein R¹² is -C≡C-C₁₋₁₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH.

35 In another embodiment of this invention are compounds of Formula I, Ia and Ib

wherein R¹² is
$$-(CH_2)_v-\overset{\overset{CH_2}{\parallel}}{C}-CH_2OH$$

Each embodiment, class or sub-class described above for each variable (i.e., Ar¹, R, R¹, R⁹, R¹², etc.) in Formulas I, Ia and Ib may be combined with one or more of the embodiments, classes or sub-classes described above for one or more other variables, and all such sub-generic combinations are included within the scope of this invention.

As used herein "alkyl" is intended to include both branched- and straight-chain saturated aliphatic hydrocarbon groups having the specified number of carbon atoms. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl (Me), ethyl (Et), n-propyl (Pr), n-butyl (Bu), n-pentyl, n-hexyl, and the isomers thereof such as isopropyl (i-Pr), isobutyl (i-Bu), secbutyl (s-Bu), tertbutyl (t-Bu), 1-methylpropyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, isopentyl, isohexyl and the like. If there is no specified prefix (such as "n-" for normal, "s-" for sec, "t-" for tert, "i-" for iso) with a named alkyl group, then it is intended that the named alkyl group is an n-alkyl group (i.e., "propyl" is "n-propyl").

Certain alkyl groups defined herein may be "mono- or poly-substituted with -OH," meaning that one or more hydroxyl substituents is present on the alkyl group, and that each carbon atom available for substitution in the alkyl group may independently be unsubstituted or mono-substituted with hydroxyl provided that at least one carbon atom is substituted with hydroxyl. This encompasses alkyl groups where every available carbon atom is mono-substituted with hydroxyl as well as those where fewer than all available carbon atoms are mono-substituted with hydroxyl.

As used herein, "aryl" is intended to include phenyl (Ph), naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl or indanyl. Phenyl is preferred.

Hydroxyl protecting groups may be used on intermediates during the synthetic procedures for making final products within the scope of this invention. Suitable protecting groups (designated as "PG" herein) for the hydroxyl groups, for example those in R¹² and R¹³, include but are not limited to those that are known to be useful as hydroxyl protecting groups, such as for example benzyl, acetyl, benzoyl, *tert*-butyldiphenylsilyl, trimethylsilyl, *para*-methoxybenzyl, benzyldine, dimethylacetal and methoxy methyl. Conditions required to selectively add and remove such protecting groups are found in standard textbooks such as Greene, T, and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1999.

Compounds of Formula I may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, enantiomeric mixtures, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. All such isomeric forms of the compounds of Formula I are included within the scope of this invention. Furthermore, some of the crystalline forms for compounds of the present invention may exist as polymorphs and as such are intended to be included in the present invention. In addition, some of the compounds of the instant invention may form solvates with water or organic solvents. Such hydrates and solvates are also encompassed within the scope of this invention.

28

Due to their activity as cholesterol absorption inhibitors, the compounds of the present invention can be used in screening assays, where the assay is designed to identify new cholesterol absorption inhibitors. Radioactive isotopes of the compounds of Formula I are particularly useful in such assays, for example compounds of Formula I wherein sulfur is replaced with "hot" ^{35}S -, and particularly wherein the radioactive sulfur isotope is incorporated within the R^9 moiety. All such radioactive isotopes of the compounds of Formula I are included within the scope of this invention.

Reference to the compounds of this invention as those of "Formula I," "Formula Ia," and "Formula Ib" is intended herein to encompass compounds falling within the scope of each of these structural formulas including pharmaceutically acceptable salts and esters thereof where such salts and esters are possible. Herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" means non-toxic salts of the compounds employed in this invention which are generally prepared by reacting the free acid with a suitable organic or inorganic base, particularly those formed from cations such as sodium, potassium, aluminum, calcium, lithium, magnesium, zinc and tetramethylammonium, as well as those salts formed from amines such as ammonia, ethylenediamine, N-methylglucamine, lysine, arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, diethanolamine, procaine, N-benzylphenethylamine, 1-p-chlorobenzyl-2-pyrrolidine-1'-yl-methylbenzimidazole, diethylamine, piperazine, morpholine, 2,4,4-trimethyl-2-pentamine and tris(hydroxymethyl)aminomethane.

When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pantoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like. Particularly preferred are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

Pharmaceutically acceptable esters of available hydroxy or carboxylic acid groups can optionally be formed as well. Examples of pharmaceutically acceptable esters include, but are not limited to, -C1-4 alkyl and -C1-4 alkyl substituted with phenyl, dimethylamino and acetylamino.

The term "patient" includes mammals, especially humans, who use the instant active agents for the prevention or treatment of a medical condition. Administering of the drug to the patient includes both self-administration and administration to the patient by another person. The patient may be in need of treatment for an existing disease or medical condition, or may desire prophylactic treatment to prevent or reduce the risk for diseases and medical conditions affected by inhibition of cholesterol absorption.

The term "therapeutically effective amount" is intended to mean that amount of a pharmaceutical drug that will elicit the biological or medical response of a tissue, a system,

animal or human that is being sought by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. The term "prophylactically effective amount" is intended to mean that amount of a pharmaceutical drug that will prevent or reduce the risk of occurrence of the biological or medical event that is sought to be prevented in a tissue, a system, animal or human by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. Particularly, the dosage a patient receives can be selected so as to achieve the amount of LDL cholesterol lowering desired; the dosage a patient receives may also be titrated over time in order to reach a target LDL level. The dosage regimen utilizing a compound of the instant invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the potency of the compound chosen to be administered; the route of administration; and the renal and hepatic function of the patient. A consideration of these factors is well within the purview of the ordinarily skilled clinician for the purpose of determining the therapeutically effective or prophylactically effective dosage amount needed to prevent, counter, or arrest the progress of the condition.

The compounds of the instant invention are cholesterol absorption inhibitors and are useful for reducing plasma cholesterol levels, particularly reducing plasma LDL cholesterol levels, when used either alone or in combination with another active agent, such as an anti-atherosclerotic agent, and more particularly a cholesterol biosynthesis inhibitor, for example an HMG-CoA reductase inhibitor. Thus the instant invention provides methods for inhibiting cholesterol absorption and for treating lipid disorders including hypercholesterolemia, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I to a person in need of such treatment. Further provided are methods for preventing or reducing the risk of developing atherosclerosis, as well as for halting or slowing the progression of atherosclerotic disease once it has become clinically evident, comprising the administration of a prophylactically or therapeutically effective amount, as appropriate, of a compound of Formula I to a mammal who is at risk of developing atherosclerosis or who already has atherosclerotic disease.

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

A compound of Formula I may be administered to prevent or reduce the risk of occurrence, or recurrence where the potential exists, of a coronary heart disease event, a cerebrovascular event, and/or intermittent claudication. Coronary heart disease events are

intended to include CHD death, myocardial infarction (i.e., a heart attack), and coronary revascularization procedures. Cerebrovascular events are intended to include ischemic or hemorrhagic stroke (also known as cerebrovascular accidents) and transient ischemic attacks. Intermittent claudication is a clinical manifestation of peripheral vessel disease. The term "atherosclerotic disease event" as used herein is intended to encompass coronary heart disease events, cerebrovascular events, and intermittent claudication. It is intended that persons who have previously experienced one or more non-fatal atherosclerotic disease events are those for whom the potential for recurrence of such an event exists.

Accordingly, the instant invention also provides a method for preventing or reducing the risk of a first or subsequent occurrence of an atherosclerotic disease event comprising the administration of a prophylactically effective amount of a compound of Formula I to a patient at risk for such an event. The patient may or may not have atherosclerotic disease at the time of administration, or may be at risk for developing it.

Persons to be treated with the instant therapy include those at risk of developing atherosclerotic disease and of having an atherosclerotic disease event. Standard atherosclerotic disease risk factors are known to the average physician practicing in the relevant fields of medicine. Such known risk factors include but are not limited to hypertension, smoking, diabetes, low levels of high density lipoprotein (HDL) cholesterol, and a family history of atherosclerotic cardiovascular disease. Published guidelines for determining those who are at risk of developing atherosclerotic disease can be found in: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), JAMA, 2001; 285 pp.2486-2497. People who are identified as having one or more of the above-noted risk factors are intended to be included in the group of people considered at risk for developing atherosclerotic disease. People identified as having one or more of the above-noted risk factors, as well as people who already have atherosclerosis, are intended to be included within the group of people considered to be at risk for having an atherosclerotic disease event.

The oral dosage amount of the compound of Formula I is from about 0.1 to about 30 mg/kg of body weight per day, preferably about 0.1 to about 15 mg/kg of body weight per day. For an average body weight of 70 kg, the dosage level is therefore from about 5 mg to about 1000 mg of drug per day. However, dosage amounts will vary depending on factors as noted above, including the potency of the particular compound. Although the active drug of the present invention may be administered in divided doses, for example from two to four times daily, a single daily dose of the active drug is preferred. As examples, the daily dosage amount may be selected from, but not limited to, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 80 mg, 100 mg and 200 mg.

The active drug employed in the instant therapy can be administered in such oral forms as tablets, capsules, pills, powders, granules, elixirs, tinctures, suspensions, syrups, and emulsions. Oral formulations are preferred, and particularly solid oral formulations such as tablets.

5 For compounds of Formula I, administration of the active drug can be via any pharmaceutically acceptable route and in any pharmaceutically acceptable dosage form. This includes the use of oral conventional rapid-release, time controlled-release and delayed-release (such enteric coated) pharmaceutical dosage forms. Additional suitable pharmaceutical compositions for use with the present invention are known to those of ordinary skill in the
10 pharmaceutical arts; for example, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

In the methods of the present invention, the active drug is typically administered in admixture with suitable pharmaceutical diluents, excipients or carriers (collectively referred to herein as "carrier" materials) suitably selected with respect to the intended form of
15 administration, that is, oral tablets, capsules, elixirs, syrups and the like, and consistent with conventional pharmaceutical practices.

For instance, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active drug component can be combined with a non-toxic, pharmaceutically acceptable, inert carrier such as lactose, starch, sucrose, glucose, modified sugars, modified starches, methyl cellulose
20 and its derivatives, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and other reducing and non-reducing sugars, magnesium stearate, steric acid, sodium stearyl fumarate, glyceryl behenate, calcium stearate and the like. For oral administration in liquid form, the drug components can be combined with non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water and the like. Moreover, when desired or necessary, suitable binders,
25 lubricants, disintegrating agents and coloring and flavoring agents can also be incorporated into the mixture. Stabilizing agents such as antioxidants, for example butylated hydroxyanisole (BHA), 2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol (BHT), propyl gallate, sodium ascorbate, citric acid, calcium metabisulphite, hydroquinone, and 7-hydroxycoumarin, particularly BHA, propyl gallate and combinations thereof, can also be added to stabilize the dosage forms. When a compound of
30 Formula I is formulated together with an HMG-CoA reductase inhibitor such as simvastatin, the use of at least one stabilizing agent is preferred in the composition. Other suitable components include gelatin, sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth or alginates, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes and the like.

The instant invention also encompasses a process for preparing a pharmaceutical
35 composition comprising combining a compound of Formula I with a pharmaceutically acceptable carrier. Also encompassed is the pharmaceutical composition which is made by combining a compound of Formula I with a pharmaceutically acceptable carrier.

One or more additional active agents may be administered in combination with a compound of Formula I, and therefore an embodiment of the instant invention encompasses a drug combination. The drug combination encompasses a single dosage formulation comprised of the compound of Formula I and additional active agent or agents, as well as administration of each of the compound of Formula I and the additional active agent or agents in separate dosage formulations, which allows for concurrent or sequential administration of the active agents. The additional active agent or agents can be lipid modifying agents, particularly a cholesterol biosynthesis inhibitor such as an HMG-CoA reductase inhibitor, or agents having other pharmaceutical activities, or agents that have both lipid-modifying effects and other pharmaceutical activities. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors useful for this purpose include statins in their lactonized or dihydroxy open acid forms and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, including but not limited to lovastatin (MEVACOR®; see US Patent No. 4,342,767); simvastatin (ZOCOR®; see US Patent No. 4,444,784); dihydroxy open-acid simvastatin, particularly the ammonium or calcium salts thereof; pravastatin, particularly the sodium salt thereof (PRAVACOL®; see US Patent No. 4,346,227); fluvastatin particularly the sodium salt thereof (LESCOL®; see US Patent No. 5,354,772); atorvastatin, particularly the calcium salt thereof (LIPITOR®; see US Patent No. 5,273,995); rosuvastatin (CRESTOR®; see US Patent No. 5,260,440); and pitavastatin also referred to as NK-104 (see PCT international publication number WO 97/23200). Examples of additional active agents which may be employed include but are not limited to one or more of FLAP inhibitors; 5-lipoxygenase inhibitors; additional cholesterol absorption inhibitors such as ezetimibe (ZETIA®), described in U.S. Patent No.'s Re. 37721 and 5,846,966; cholesterol ester transfer protein (CETP) inhibitors, for example JTT-705 and torcetrapib, also known as CP529,414; HMG-CoA synthase inhibitors; squalene epoxidase inhibitors; squalene synthetase inhibitors (also known as squalene synthase inhibitors); acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors including selective inhibitors of ACAT-1 or ACAT-2 as well as dual inhibitors of ACAT1 and -2; microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitors; niacin; niacin receptor agonists such as acipimox and acifran, as well as niacin receptor partial agonists; LDL (low density lipoprotein) receptor inducers; platelet aggregation inhibitors, for example glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonists and aspirin; human peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) agonists including the compounds commonly referred to as glitazones for example pioglitazone and rosiglitazone and, including those compounds included within the structural class known as thiazolidinediones as well as those PPAR γ agonists outside the thiazolidinedione structural class; PPAR α agonists such as clofibrate, fenofibrate including micronized fenofibrate, and gemfibrozil; PPAR dual α/γ agonists; vitamin B₆ (also known as pyridoxine) and the pharmaceutically acceptable salts thereof such as the HCl salt; vitamin B₁₂ (also known as cyanocobalamin); folic acid or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof such as the

sodium salt and the methylglucamine salt; anti-oxidant vitamins such as vitamin C and E and beta carotene; beta-blockers; angiotensin II antagonists such as losartan; angiotensin converting enzyme inhibitors such as enalapril and captopril; calcium channel blockers such as nifedipine and diltiazam; endothelial antagonists; agents that enhance ABC1 gene expression; FXR ligands including both inhibitors and agonists; and LXR ligands including both inhibitors and agonists of all sub-types of this receptor, e.g. LXR α and LXR β ; bisphosphonate compounds such as alendronate sodium; and cyclooxygenase-2 inhibitors such as rofecoxib, celecoxib and valdecoxib.

A therapeutically or prophylactically effective amount, as appropriate, of a compound of Formula I can be used for the preparation of a medicament useful for inhibiting cholesterol absorption, as well as for treating and/or reducing the risk for diseases and conditions affected by inhibition of cholesterol absorption, such as treating lipid disorders, preventing or reducing the risk of developing atherosclerotic disease, halting or slowing the progression of atherosclerotic disease once it has become clinically manifest, and preventing or reducing the risk of a first or subsequent occurrence of an atherosclerotic disease event. For example, the medicament may be comprised of about 5 mg to about 1000 mg of a compound of Formula I. The medicament comprised of a compound of Formula I may also be prepared with one or more additional active agents, such as those described supra.

Compounds of this invention were determined to inhibit cholesterol absorption employing the Cholesterol Absorption Assay in Mice, below. This assay involves comparing a test compound to ezetimibe with respect to their ability to inhibit cholesterol absorption in mice. Both ezetimibe and the tested compounds of this invention inhibited cholesterol absorption by >90% at the highest dose tested. The tested compounds had an ID 50 < 1mg/kg.

Cholesterol Absorption Assay in Mice: C57BL/6 male mice (n = 6/group), aged 10 - 14 weeks, were dosed orally with 0.2 ml 0.25 % methyl cellulose solution with or without test compound or ezetimibe (0.12-10 mg/kg). Thirty minutes later all of the mice were dosed orally with 0.2 ml INTRALIPID™ containing 2 μ Ci [3 H]-cholesterol per mouse. Five hours later, the animals were euthanized, and liver and blood were collected. Cholesterol counts in liver and plasma were determined, and percent inhibition of cholesterol absorption was calculated.

The compounds of structural Formula I of the present invention can be prepared according to the procedures of the following Scheme and Examples, using appropriate materials, and are further exemplified by specific examples which follow. Moreover, by utilizing the procedures described herein, one of ordinary skill in the art can readily prepare additional compounds of the present invention claimed herein. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The Examples further illustrate details for the preparation of the compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the

conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare these compounds.

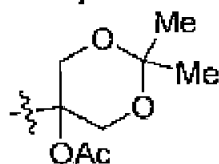
A variety of chromatographic techniques may be employed in the preparation of the compounds. These techniques include, but are not limited to: High Performance Liquid Chromatography (HPLC) including normal- reversed- and chiral-phase; Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC), Super Critical Fluid Chromatography; preparative Thin Layer Chromatography (prep TLC); flash chromatography with silica gel or reversed-phase silica gel; ion-exchange chromatography; and radial chromatography. All temperatures are degrees Celsius unless otherwise noted.

10 Some abbreviations used herein include:

Ac	Acyl (CH ₃ C(O)-)
Aq.	Aqueous
Bn	Benzyl
C.	Celsius
calc.	Calculated
DCM	dichloromethane
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
equiv.	Equivalent(s)
ES-MS	Electron Spray Ion-Mass Spectroscopy
EtOAc	Ethyl acetate
h	Hour(s)
HPLC	High performance liquid chromatography
min	Minute(s)
mp	Melting point
MS	Mass spectrum
Prep.	Preparative
r.t. (or rt)	Room temperature
sat.	Saturated
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	Tert-butyl dimethylsilyl
TEA	Triethyl amine
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin layer chromatography

The general Schemes below illustrate a method for the syntheses of compounds of the present invention. All substituents and variables (e.g., R^1 , R^2 , Ar^1 , v , w , etc.) are as defined above in Formula I unless indicated otherwise.

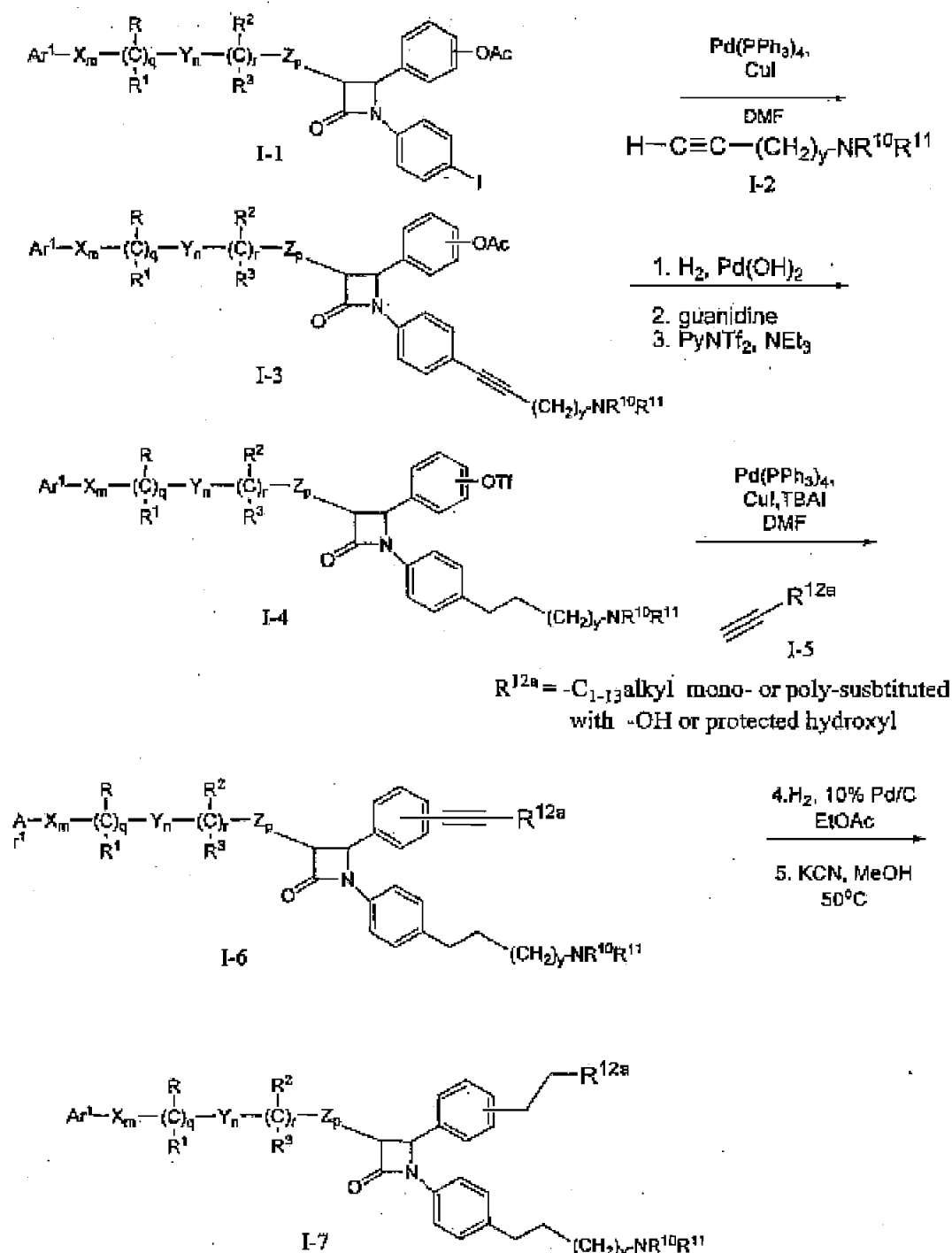
In Scheme I, I-1 is treated with a terminal alkyne of type I-2 in the presence of a suitable palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) or the like, and copper(I) iodide. The reaction is usually performed in an inert organic solvent such as DMF, between room temperature and 100 °C, for a period of 6-48 h, and the product is an internal alkyne of structural formula I-3. Alkyne I-2 may contain a radioactive atom such as ^{35}S to provide the corresponding radiolabeled adduct upon reaction with I-1. Conversion of I-3 to I-4 can be achieved by hydrogenation of the triple bond in the R^9 position, followed by treatment with guanidine and triethylamine in methanol to selectively remove the phenolic acetate; then converting the phenol to the triflate I-4 via treatment with bis(trifluoromethylsulfonyl)amino pyridine in the presence of either triethylamine or *N,N* diisopropyl-*N*-ethyl amine in dichloromethane medium. Incorporation of the alkynyl- R^{12a} group is achieved by palladium assisted coupling of the triflate I-4 with either hydroxyl-protected or unprotected alkynyl- R^{12a} derivative I-5. Examples of hydroxyl protecting groups (PG) include, for example, benzyl, acetate, acetal or any other suitable oxygen protecting group, or combinations thereof, compatible with earlier or subsequent chemical reactions. As an example, R^{12a} includes but is not limited to $-C_{1-6}alkyl-OBn$ and



In this method, I-4 is treated with an alkynyl- R^{12a} of type I-5 in the presence of a suitable palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) and copper(I) iodide with an initiator such as tetrabutylammonium iodide. The reaction is usually performed in an inert organic solvent such as DMF, at 50 °C, for a period of 1 to 5 hrs, and the product possesses an alkynyl- R^{12a} of structure I-6.

Hydrogenation of the triple bond occurs along with the removal of any benzyl protecting groups contained in R^{12a} by treatment with 10% palladium on carbon catalyst under hydrogen atmosphere in a solvent such as ethyl acetate reacting over 15-24 hours to form I-7. Hydrolysis or cleavage of any remaining hydroxyl protecting groups may be performed at this time, or non-benzylic protecting groups can be removed prior to the hydrogenation step. For example, diols protected as acetals that are contained in R^{12a} may be removed by treatment with aqueous acid. When R^{12a} contains one or more acetate groups, deprotection with potassium cyanide in methanol heated to 50°C for 1-2 hours affords the free hydroxyl groups.

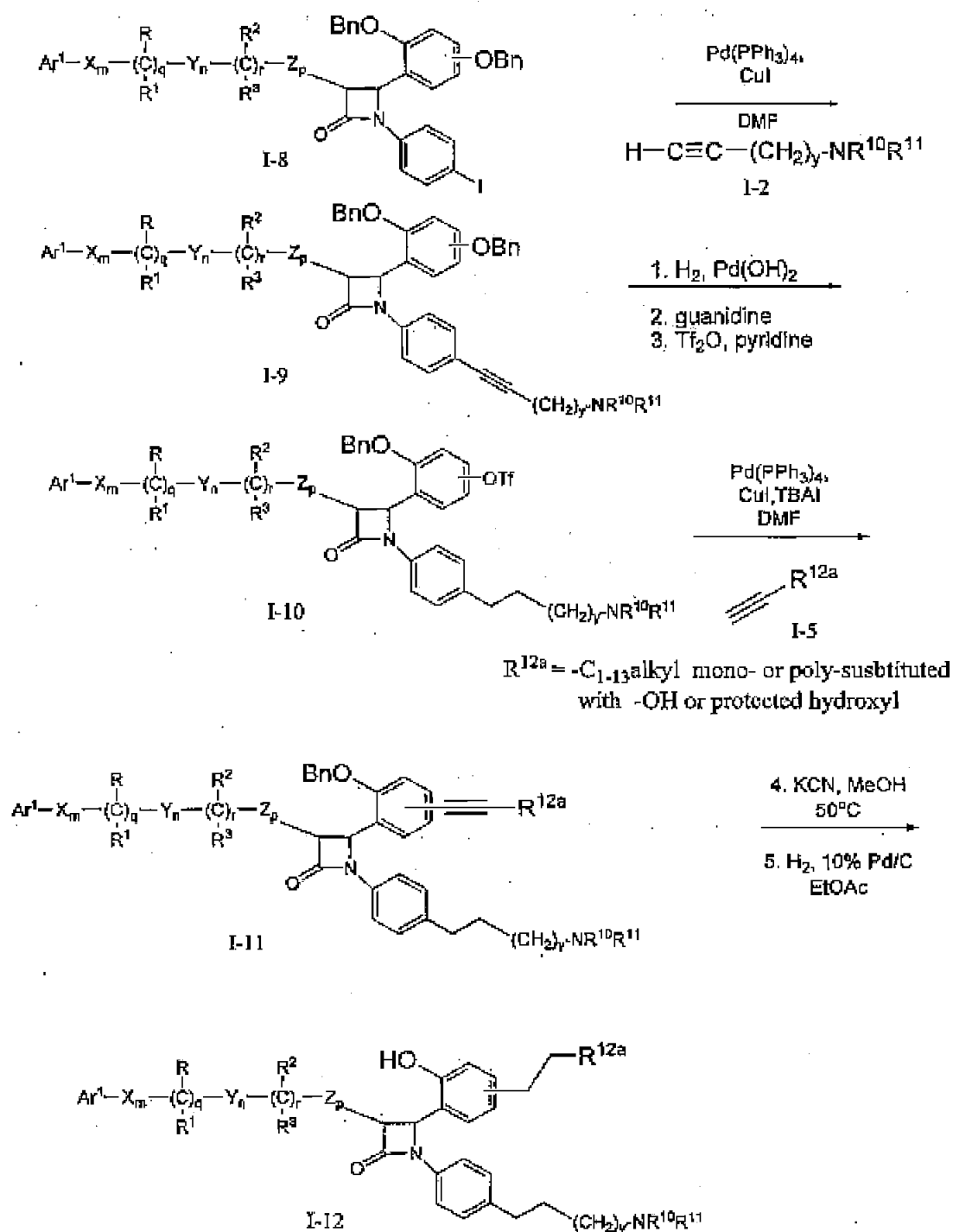
SCHEME I



The preparation of compounds possessing a 2-hydroxyphenyl group in the final product I-12 is outlined in Scheme II. The bis(benzyloxy)intermediate I-8 may be treated with a terminal alkyne of type I-2 in the presence of a suitable palladium catalyst such as tetrakis(triphenyl)phosphine palladium(0) or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) or the like, and copper(I)

iodide. The reaction is usually performed in an inert organic solvent such as DMF, between room temperature and 100 °C, for a period of 6–48 h, and the product is an internal alkyne of structural formula I-9. Alkyne I-2 may contain a radioactive atom such as ^{35}S to provide the corresponding radiolabeled adduct upon reaction with I-8. Conversion of I-9 to I-10 can be achieved by hydrogenation of the triple bond, with concomitant selective hydrogenolysis of the benzyl ether which is not at the 2-position, followed by converting the resulting phenol to the triflate I-10 via treatment with triflic anhydride (trifluoromethanesulfonic acid anhydride) in the presence of pyridine in dichloromethane medium. The remaining steps can be performed as described in Scheme 1.

SCHEME II



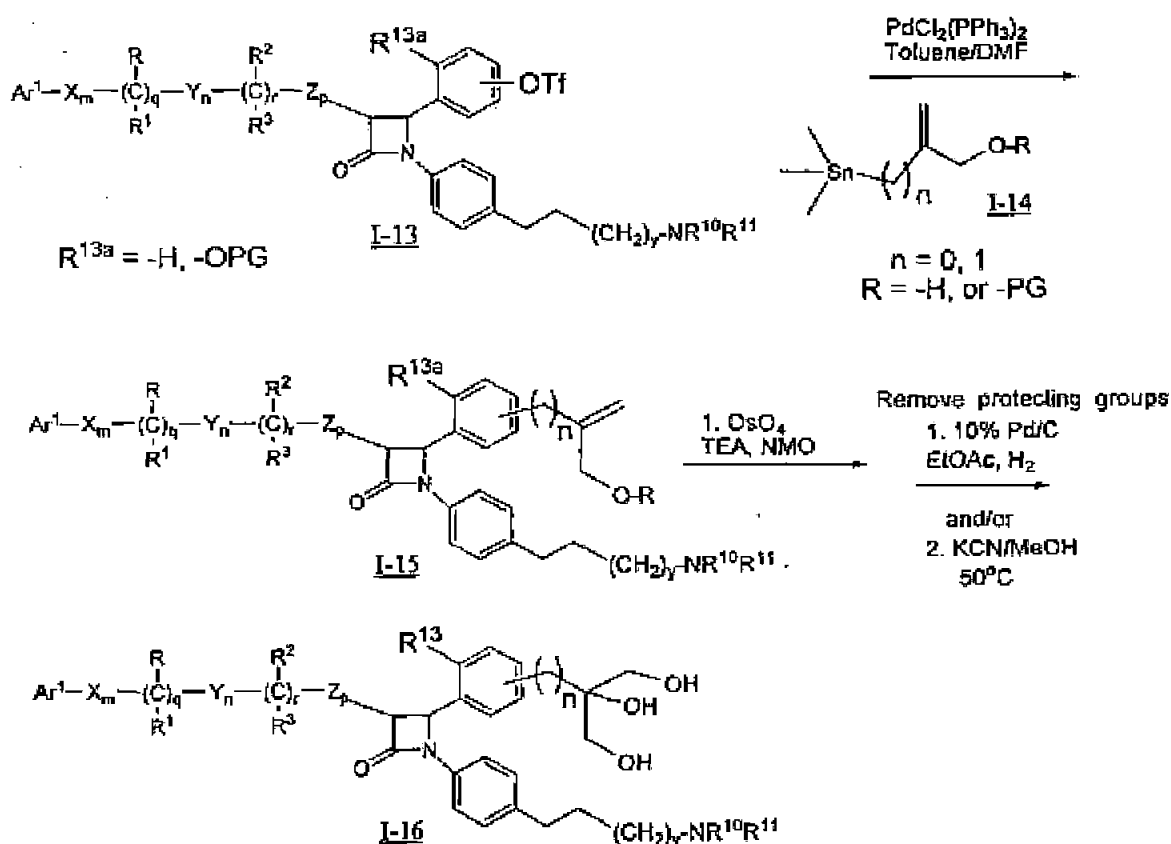
As shown in Scheme III, incorporation of the trihydroxyl alkyl group directly to the phenyl ring may be achieved by palladium assisted coupling of an intermediate such as triflate I-13 with an alkenyl stannyl intermediate, such as I-14, $n = 0$. The reaction may be performed in an inert organic solvent such as DMF or toluene with heating for a period of 1-24 h in the presence of a palladium.

catalyst such as $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ or tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) to afford the product I-15 ($n = 0$). Dihydroxylation of this alkenyl phenyl intermediate may be achieved using standard conditions such as OsO_4 (catalytic) with *N*-Methylmorpholine *N*-oxide re-oxidant in the presence of a base such as triethylamine in an appropriate solvent. Removal of any protecting groups if present, e.g. benzyl

5 protecting groups, may be achieved by treatment with 10% palladium on carbon catalyst under hydrogen atmosphere in a solvent such as ethyl acetate over 15-24 hours to afford compounds of formula I-16 ($n = 0$). Alternatively, if the intermediate contains protecting groups such as acetate, deprotection to afford the free hydroxyl groups may be achieved as described previously using KCN in MeOH. Products of formula I-15 and I-16 with a one carbon linker to the phenyl ring ($n = 1$) can similarly be prepared

10 following this reaction sequence using the alkenyl stannyl intermediate, I-14 wherein $n = 1$.

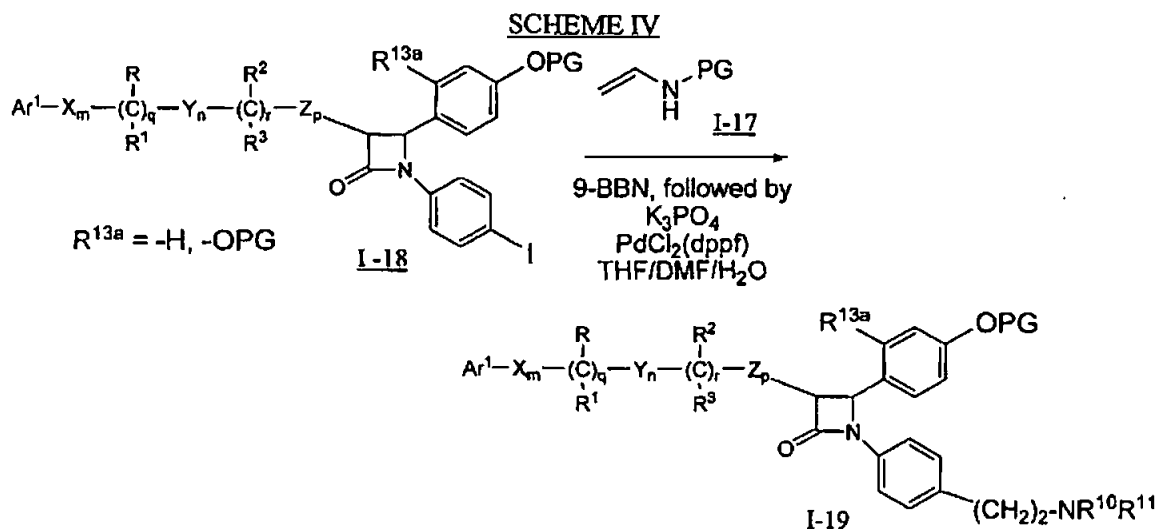
SCHEME III



As shown in Scheme IV, compounds containing a 2-carbon linker to the functionalized

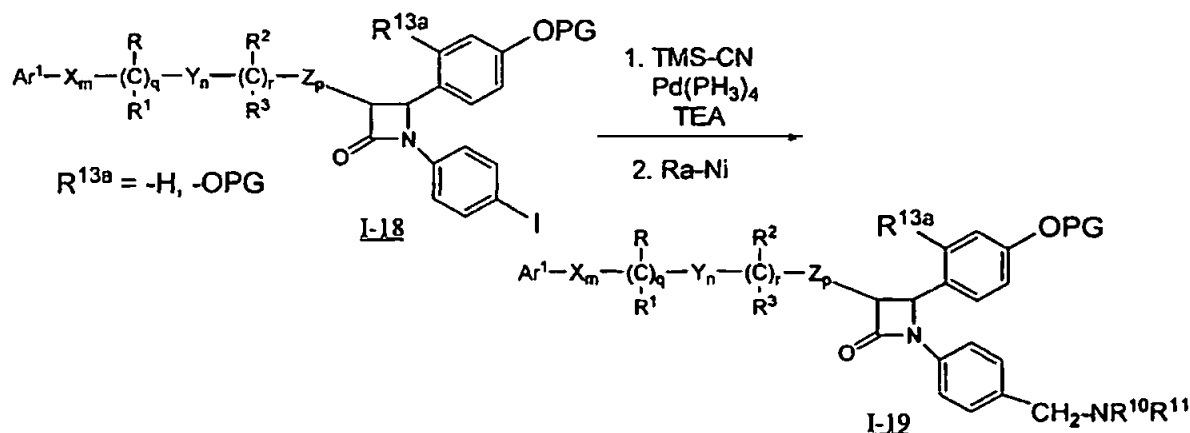
15 nitrogen group may be obtained by treating the alkenyl intermediate I-17 with 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) to form the alkyl borate ester, which upon palladium catalyzed cross-coupling with the iodide I-18 may afford the intermediate I-19 possessing a 2-carbon-linked nitrogen functional group. Intermediate I-19 may be deprotected and then converted to functionalized nitrogen intermediates using procedures as described herein and those known in the art for sulfonamide formation,

carboxamide formation, etc. Subsequent intermediates may then be converted to compounds of the present invention using procedures similar to those previously described above and in Schemes I, II and III.



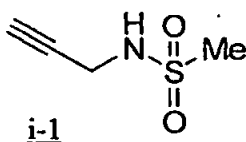
As shown in Scheme V, in a related fashion, compounds containing a one carbon linker may be obtained by treating iodo intermediate I-18 with reagents capable of aryl cyanation such as trimethylsilylcyanide (TMS-CN) and a palladium catalyst to afford aryl cyanide intermediates. This cyano-intermediate may be hydrogenated in the presence of Raney-Nickel catalyst to afford the desired aminomethyl intermediate I-19 with one carbon-linked nitrogen group. This intermediate may then be converted to functionalized nitrogen intermediates using procedures as described herein and those known in the art for sulfonamide formation, carboxamide formation, etc. Further manipulation of compounds of formula I-19 may be achieved by sequence similar to those described in Schemes I – III to make compounds of Formula I.

SCHEME V



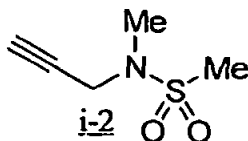
The following examples are provided to illustrate the invention and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any matter. Within the following synthetic examples, reference to an intermediate from a prior step is a reference to an intermediate compound made in a prior step within the same example, unless otherwise noted. The following designations are used in the Examples for certain repetitively used intermediates:

Preparation of *N*-prop-2-yn-1-ylmethanesulfonamide (i-1):



Methanesulfonylchloride (1.40 mL, 18.1 mmol) was added dropwise to a stirred solution of propargylamine (1.00 g, 18.1 mmol) and dimethylaminopyridine (44.0 mg, 0.36 mmol) in pyridine (10 mL) at 0 °C. After aging for approximately 15 h, the reaction mixture was poured into 1N HCl and extracted twice with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*, to afford the title compound i-1. Crude i-1 crystallized on standing and was used without further purification. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.92 (br s, 1H), 3.99 (dd, J = 2.3, 6.2 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (br t, J = 2.3 Hz).

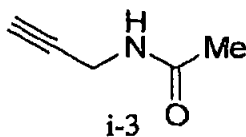
Preparation of *N*-Methyl-*N*-prop-2-yn-1-ylmethanesulfonamide (i-2):



Methanesulfonylchloride (1.12 mL, 14.5 mmol) was added to a stirred solution of *N*-methylpropargylamine (1.22 mL, 14.5 mmol) and dimethylaminopyridine (35 mg, 0.30 mmol) in pyridine (10 mL) at room temperature. After aging for approximately 15 h, the reaction mixture was poured into

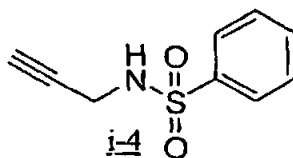
ethyl acetate and washed successively with 1N HCl and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*, to afford the title compound (i-2), which was used without further purification.

Preparation of N-prop-2-yn-1-ylacetamide (i-3):



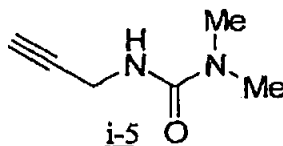
Acetyl chloride (0.52 mL, 7.3 mmol) was added to a stirred solution of propargylamine (0.5 mL, 7.3 mmol) and dimethylaminopyridine (18 mg, 0.14 mmol) in pyridine (2.5 mL) at 0°C, and the resulting mixture was allowed to warm to ambient temperature. After approximately 15 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed successively with 1N HCl and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (i-3), which was used without further purification.

Preparation of N-prop-2-yn-1-ylbenzenesulfonamide (i-4):

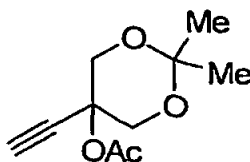


Benzene sulfonyl chloride (1.16 mL, 9.1 mmol) was added to stirred solution of propargylamine (0.62 mL, 9.1 mmol) and dimethylaminopyridine (22 mg, 0.18 mmol) in pyridine (5 mL) at room temperature. The resulting solution was aged at ambient temperature for approximately 15 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed successively with 1N HCl and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to furnish the title compound (i-4), which was used without further purification.

Preparation of N,N-Dimethyl-N'-prop-2-yn-1-ylurea (i-5):



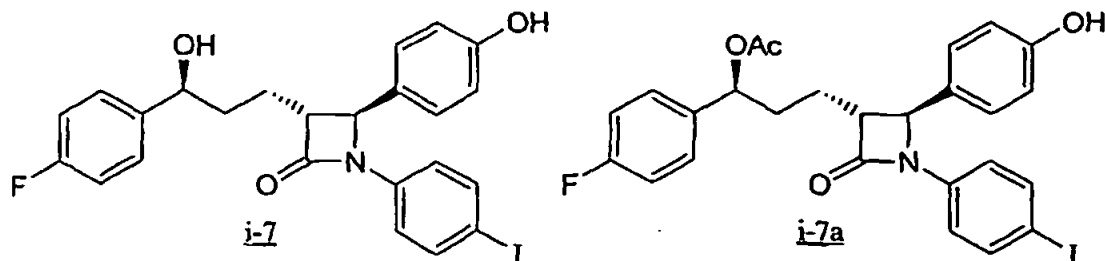
Dimethyl carbamylchloride (0.84 mL, 9.1 mmol) was added to a stirred solution of propargylamine (0.62 mL, 9.1 mmol) and dimethylaminopyridine (22 mg, 0.18 mmol) in pyridine (5 mL) at room temperature. The resulting suspension was stirred at ambient temperature for approximately 15 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed successively with 1N HCl and brine. The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (i-5), which was used without further purification.

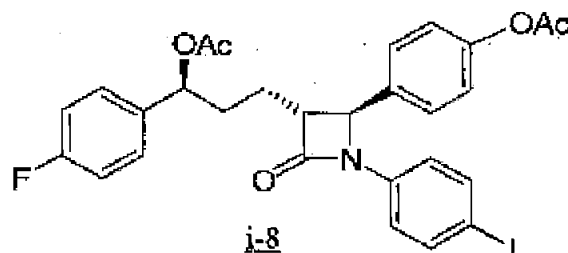
Preparation of 5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl acetate (i-6):i-6

To a dry 250mL roundbottom flask was charged with a 0.5M solution of
 5 ethynylmagnesium bromide in THF (115mL, 57.7mmol) under nitrogen atmosphere. The resulting
 solution was cooled to 0°C in an ice bath. To the cooled solution was added slowly a solution of 2,2-
 dimethyl-1,3-dioxane-5-one (5g, 38.44mmol) in 50mL dry THF. The ice bath was removed and the
 resulting reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1.5hrs. The reaction mixture was
 quenched with sat. aq. NH₄Cl (50mL) and then extracted with ethyl acetate (100mL). The organic layer
 10 was dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under vacuum to afford the crude intermediate.

The crude intermediate was dissolved in CH₂Cl₂ (100mL) under nitrogen atmosphere.
 To the resulting solution was added simultaneously by syringe acetic anhydride (4.34mL, 46mmol) and
 TEA (6.4mL, 46mmol). To the reaction mixture was added DMAP (0.56g, 4.6mmol). The reaction
 mixture was stirred for 3hrs at room temperature at which time the reaction was quenched by the addition
 15 of 1N aq. HCl (100mL). The reaction mixture was transferred to separatory funnel and the organic layer
 was separated. The organic layer was washed with aq. NaHCO₃ (100mL), water (50mL), brine, dried,
 filtered and the solvent removed under vacuum to afford the title compound (i-6) which was used without
 further purification. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.14 (d, J = 12.6, 2H) 4.07 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.65
 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

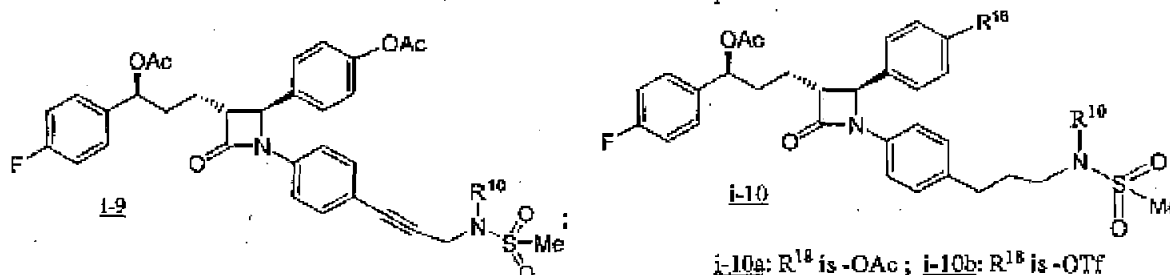
20 The compound (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-
 hydroxyphenyl)-1-(4-iodophenyl)azetidin-2-one (i-7) and (1-7a) were prepared according to Burnett, D.
 S.; Caplen, M. A.; Domalski, M. S.; Browne, M. E.; Davis, H. R. Jr.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem.*
Lett. (2002), 12, 311. Compound i-8 is the dihydroxy-protected analog of i-7, where the protecting
 groups are acetyl.

Preparation of 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-(4-iodophenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenyl acetate (i-8):

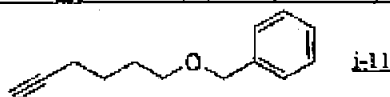


To a solution of (1*S*)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-hydroxyphenyl)-1-(4-iodophenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]propyl acetate (**1-7a**) (2g, 3.58 mmol) (prepared according to Burnett, D. S.; Caplen, M. A.; Domalski, M. S.; Browne, M. E.; Davis, H. R. Jr.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002), 12, 311) in CH₂Cl₂ (25 mL) under nitrogen atmosphere was added acetic anhydride (0.4 mL, 4.30 mmol), triethylamine (0.75 mL, 5.38 mmol) and DMAP. The reaction mixture was stirred at RT for 1hr and the solvent removed under vacuum. The residue was purified by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution; (0 - 100% EtOAc/hexanes as eluent) to afford the title compound (**i-8**). *m/z* (ES) (M-OAc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.22 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 5.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.10 (dt, *J* = 2.3, 7.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H).

Additional intermediates described in the Examples:

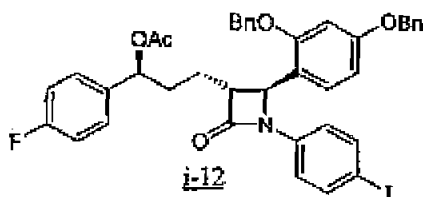


Preparation of [(hex-5-yn-1-yloxy)methyl]benzene or benzyl hex-5-yn-1-yl ether (i-11**):**



To a solution of 5-hexyn-1-ol (1.17 g, 11.88 mmol) in anhydrous DMF (100mL) under nitrogen atmosphere was added TBAI (0.87 g, 2.38 mmol) followed by 60% NaH dispersion in oil (0.55g, 14.26 mmol) in portions over 0.5h. The reaction mixture was stirred for 0.5hr at which time benzyl bromide (2.44g, 14.26 mmol) was added by syringe. The reaction mixture was stirred for 16h at room temperature at which time the reaction was quenched by the addition of sat. aq. NH₄Cl (100mL). The reaction mixture was transferred to separatory funnel and extracted with ether (3x75mL). The combined organic extracts were washed with water (50mL), brine (75mL), dried (Na₂SO₄), filtered and the solvent removed under vacuum. The residue was purified by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution (0 - 60% EtOAc/hexanes as eluent) to afford the title compound (**i-11**).

(1*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2-[2,4-bis(benzyloxy)phenyl]-1-(4-iodophenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate (**i-12**) was prepared from 2,4-bisbenzyloxyacetaldehyde and 4-iodoaniline using procedures as described in Vaccaro, W.D. et al., Bioorg. Med. Chem., vol. 6 (1998), 1429-1437.

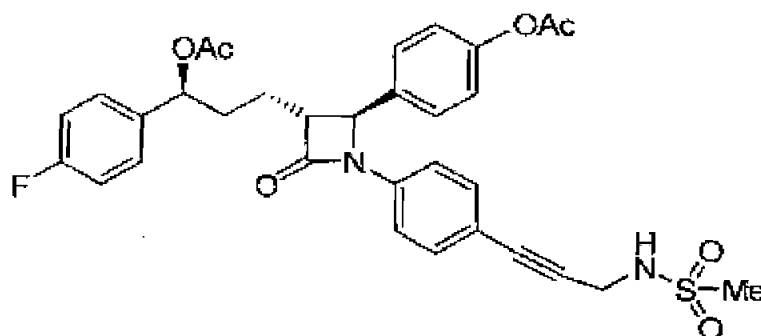


Intermediates related to those described above of varying substitution and chain length may be prepared from the appropriate starting materials using the procedures described above.

EXAMPLE 1

N-[3-(4-[(2*S*,3*R*)-2-[4-[3,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]phenyl]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-1-yl]phenyl)propyl]methanesulfonamide (compound of Table 2 wherein γ is 1 and R^{10} is -H)

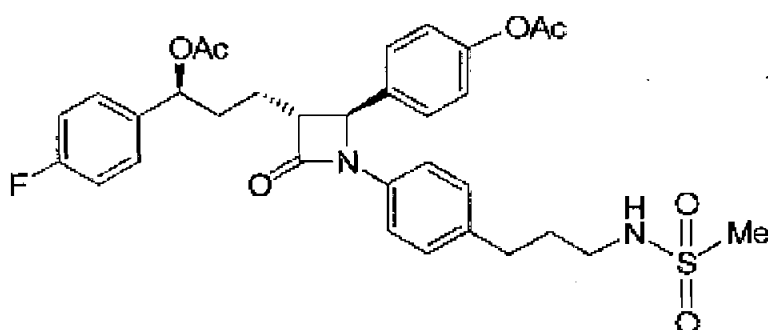
Step A: Preparation of 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenyl acetate (**i-9** wherein R^{10} is -H)



Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (1.27 g, 1.68 mmol) and copper(I) iodide (632 mg, 3.32 mmol) were added to a solution of **i-8** (10.0 g, 16.6 mmol) and **i-1** (3.34 g, 25.0 mmol) in triethylamine (16.2 mL, 116.34 mmol) and DMF (150 mL). The reaction mixture was saturated with nitrogen and stirred at room temperature. After 2h, the reaction mixture was partitioned between 400mL EtOAc and 250mL water. The organic layer was washed with water (150mL), brine (150mL), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude residue by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution; (0 - 100% EtOAc/hexanes as eluent) afforded the title compound. *m/z* (ES) 629 ($M+Na$)⁺, 547 ($M-OAc$)⁺. ¹HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.5, 8.6 Hz, 1H), 5.72 (t, 6.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 4.15 (overlapped dd,

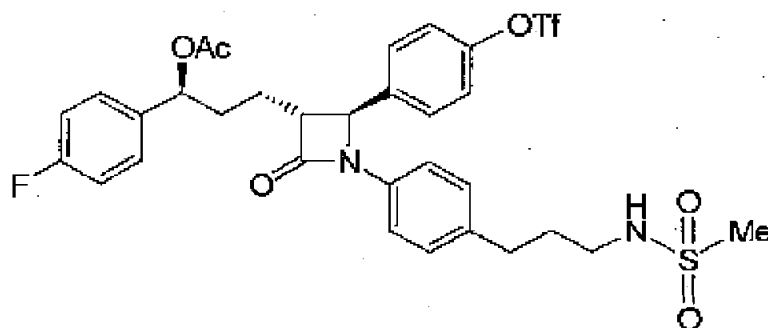
J = 7.1, 11 Hz, 1H), 3.15-3.12 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.58 (t, 7.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (overlapped s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H).

Step B: Preparation of 4-[(2S, 3R)-3-[(3S)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenyl] acetate (i-10a wherein R¹⁰ is -H)



A mixture of the intermediate from Step A (8.5 g, 14 mmol) and 10% palladium on activated carbon (2.2 g) in ethanol (100mL) and EtOAc (150 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure. After 15 h, the reaction mixture was filtered through MgSO₄ and filter aid and the filtered catalyst washed several times with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound which was used without further purification. *m/z* (ES) 663 (M+Na)⁺, 551 (M-OAc)⁺.

Step C: Preparation of (1S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R, 4S)-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-2-oxo-4-(4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl)azetidin-3-yl]propyl acetate (i-10a wherein R¹⁰ is -H)

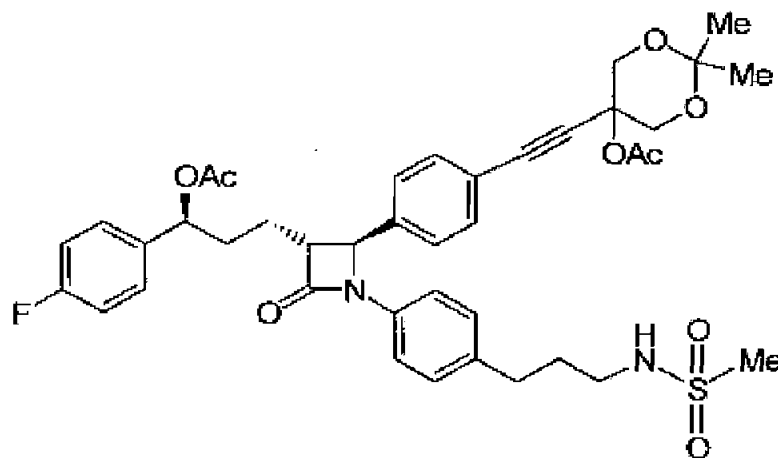


Guanidine hydrochloride (1.34 g, 13.93 mmol) was added to a mixture of the intermediate from Step B, (8.5g, 13.93 mmol) and triethylamine (1.95 mL, 13.93 mmol) in methanol (150 mL). After 3 h, the solvent was removed under vacuum and the residue was dissolved in EtOAc (200mL) / water (100mL) and 2N aq. HCl. The mixture was transferred to a separatory funnel and the layers separated. The organic layer was washed with brine (100mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to afford a clear oil.

The crude intermediate was dissolved in methylene chloride (100 mL) and to the solution was added (bis(trifluoromethylsulfonyl)amino pyridine (8.14g, 13.93 mmol), triethylamine (1.95

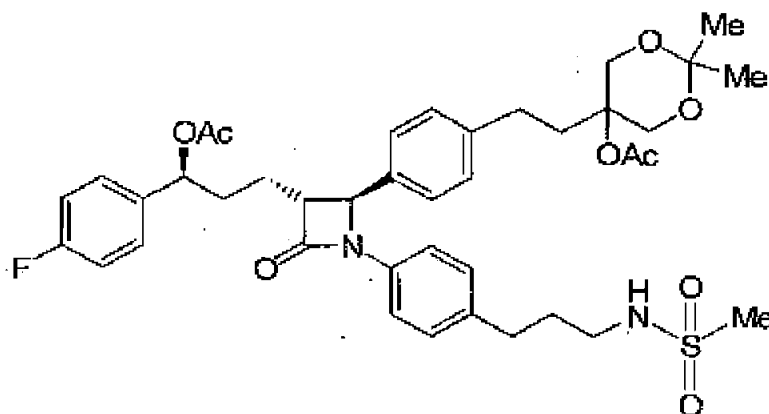
mL, 13.93mmol), DMAP (~100 mg, catalytic). The resulting solution was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with 1N aq. HCl and the organic layer was separated. The organic extract was washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude residue by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution (0 - 100% EtOAc/hexanes as eluent) afforded the title compound. *m/z* (ES) 723 (M+Na)⁺, 641 (M-OAc)⁺.

Step D: Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-(4-{[5-(acetyloxy)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl]ethynyl}phenyl)-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)aminolpropyl]phenyl}-4-oxoazetidin-3-yl)-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate:



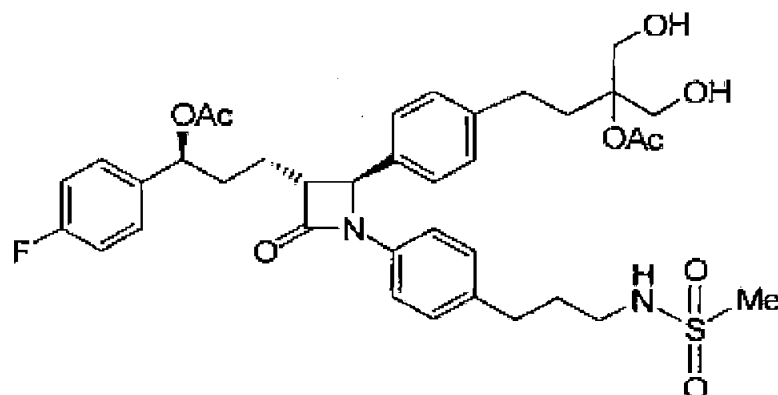
To an oven dried flask 250mL flask was added CuI (300 mg, 1.44 mmol), tetrabutylammonium iodide (TBAL, 1.58g, 4.28 mmol). The charged flask was set under nitrogen atmosphere and a solution of the intermediate from Step C, (3.5 g, 4.28 mmol) in 30mL anhydrous DMF was added to the flask. A solution of 5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl acetate (i-6) (1.70 g, 8.56 mmol) in DMF (20 mL) was added to the mixture. The flask was then equipped with a condensor, and the mixture was evacuated and set under nitrogen several times to degas the solvent. Solid Pd(PPh₃)₄ (3.32 g, 3 mmol) was then added to the reaction followed by TEA (4.2 mL, 30 mmol). The reaction mixture was heated to 70°C for 2 hours during which time the reaction mixture became dark brown in color. The reaction was removed from the heating bath, cooled and partitioned with EtOAc (250mL) and 1N aq. HCl (100 mL). The organic layer was washed with water (100mL), brine (75mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution; (0 - 100% EtOAc/hexanes as eluent) to afford the title compound. *m/z* (ES) 689 (M-OAc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.70 (app t, 6.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.10-3.05 (m, 1H), 3.02 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (t, 7.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.78 (t, J = 7.6, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

Step E: Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-(4-{2-[5-(acetyloxy)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl]ethyl}phenyl)-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate:



5 A roundbottom flask was charged with 10% Pd-C (500mg) and 300mg 20% Pd(OH)₂-C. EtOAc (~2mL) was added to cover the solid catalyst mixture. To this mixture was added a solution of the intermediate from Step D, (1.5g, 2.0 mmol) in ethanol (40mL) and ethyl acetate (2 mL). The resulting suspension set under hydrogen atmosphere and stirred vigorously for 1hr. The catalysts were filtered, solids washed with ethanol and the solvent was removed under vacuum to obtain partially hydrogenated intermediate. The reaction procedure was repeated as above. A roundbottom flask was charged with 10% Pd-C (500mg) and 300mg 20% Pd(OH)₂-C. EtOAc (~2mL) was added to cover the solid catalyst mixture. To this mixture was added a solution of the intermediate from above in ethanol (40mL) and ethyl acetate (2 mL). The resulting suspension set under hydrogen atmosphere and stirred vigorously for 2 hours. The catalyst was filtered through filter aid and MgSO₄ and washed with EtOH/EtOAc. The filtrate was concentrated in vacuo to afford the title compound which was used without further purification. *m/z* (ES) 692 (M-OAc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.31-7.24 (m, 6H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 3H), 5.72 (app t, 6.7 Hz, 1H) 4.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.20 (app t, J = 6.5, 1H), 4.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.13 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.06 (dt, J = 2.2, 7.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.60 (app q, 7.4 Hz, 4H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

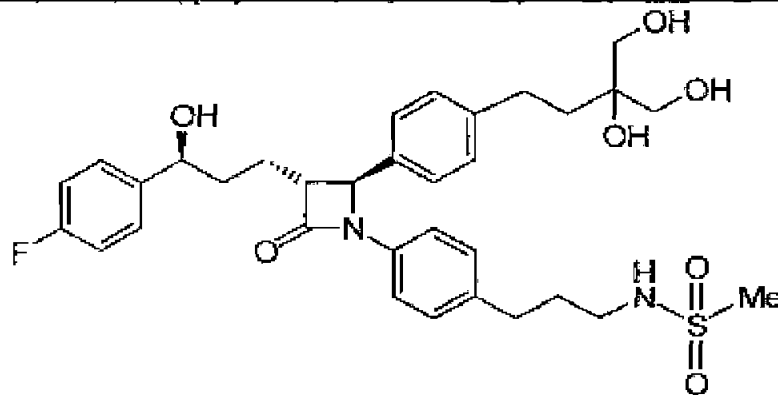
Step F: Preparation of 3-{4-[(2S,3R)-3-{(3S)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl}-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenyl}-1,1-bis(hydroxymethyl)propyl acetate



To a solution of the intermediate of step E (1.5 g, 2 mmol) in THF/water (16mL/4mL) was added TFA (1 mL). The reaction mixture was stirred at RT for 16hr. To the reaction mixture was added 100mL toluene and the water was removed under vacuum with water bath temperature of 40°C.

The residue was treated twice with 100mL toluene followed by azeotropic removal of water. The solvent was completely removed under vacuum. The crude product was purified by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution (50 - 100% EtOAc/hexanes as eluent). Mixed fractions were also isolated and were further purified by prep TLC eluting with CH₂Cl₂/MeOH (95/5). The purified fractions were combined to afford the title compound. *m/z* (ES) 653 (M-OAc)⁺.

Step G: Preparation of *N*-[3-(4-[(2*S*,3*R*)-2-(4-[3,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]phenyl)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-1-yl]phenyl)propyl]methanesulfonamide



To a solution of the intermediate from Step F, (1.05g, 1.47 mmol) in methanol (2.5 mL) was added potassium cyanide (100 mg, 1.58 mmol) and the resulting solution stirred at 50°C for 2 hours.

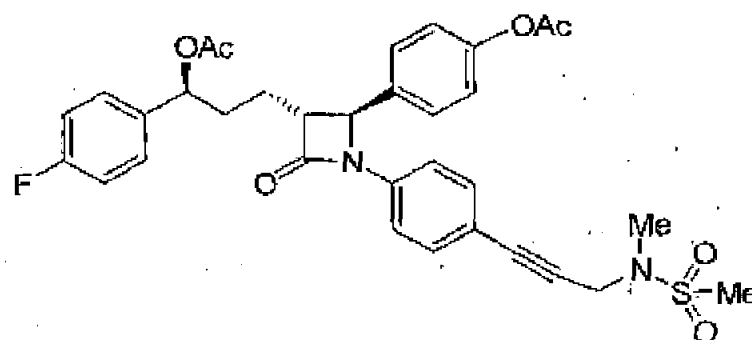
The solution was concentrated and the residue purified by preparative TLC plate eluting with methanol/dichloromethane (10/90) to afford the title compound. This product was further purified by MPLC (silica column) with stepwise gradient elution; (5 - 10% EtOH/EtOAc as eluent) to afford the title compound as a white solid. *m/z* (ES) 611 (M-OAc)⁺ and 651 (M+Na)⁺ ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ: 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.234 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (app, t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.79 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.60 (br dd, *J* = 5.1, 6.60 Hz, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.09-3.03 (m,

1H), 3.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.61 (t, 7.6 Hz, 2H), 1.97-1.83 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 3H).

EXAMPLE 2:

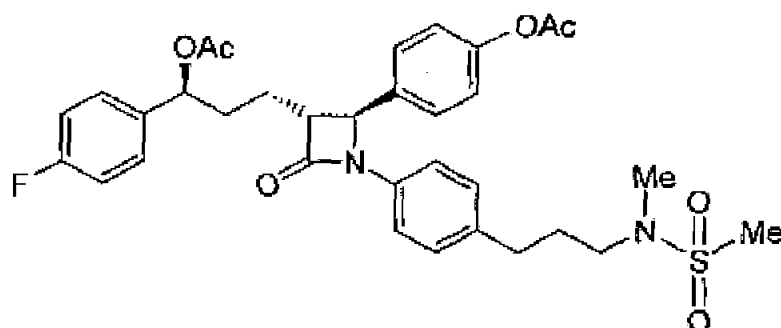
5 N-[3-(4-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-[4-(6-hydroxyhexyl)phenyl]-4-oxoazetidin-1-yl)phenyl)propyl]-N-methylmethanesulfonamide (compound of Table 1 wherein x is 4, y is 1 and R^{10} is Me)

10 Step A: Preparation of 4-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-(4-{3-[methyl(methylsulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenyl acetate (i-9 wherein R^{10} is $-CH_3$)



Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (35 mg, 0.050 mmol) and copper(I) iodide (19 mg, 0.10 mmol) were added to a solution of i-8 (0.15 g, 0.25 mmol) and i-2 (44 mg, 0.30 mmol) in triethylamine (0.17 mL, 1.2 mmol) and DMF (1.3 mL). The reaction mixture was saturated with nitrogen and stirred at room temperature. After 14 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude residue by flash chromatography on silica gel (gradient elution; 20%-35% EtOAc/hexanes as eluent) afforded the title compound m/z (ES) 561 ($M-OAc$)⁺. ¹HNMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 6.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 6.5, 8.6$ Hz, 1H), 5.72 (t, 6.6 Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 7.1, 11$ Hz, 1H), 3.15-3.12 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.60 (t, 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.07 (overlapped s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H).

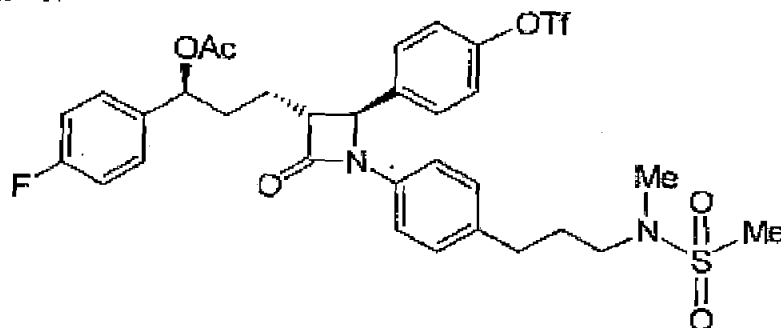
25 Step B: Preparation of 4-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-(4-{3-[methyl(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]phenyl acetate (i-10a wherein R^{10} is CH_3)



A mixture of the intermediate from Step A (805 mg, 1.30 mmol) and palladium hydroxide (150 mg of 20 wt. % on activated carbon) in EtOAc (25 mL) was hydrogenated at atmospheric pressure. After 8 h, the reaction mixture was filtered through a short column of filter aid eluting

copiously with EtOAc. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the title compound. *m/z* (ES) 565 (M-OAc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 6.5, 8.6 Hz, 1H), 5.72 (t, 7.1 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.10 (dt, J = 2.4, 7.6 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.08 (overlapped s, 3H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 4H).

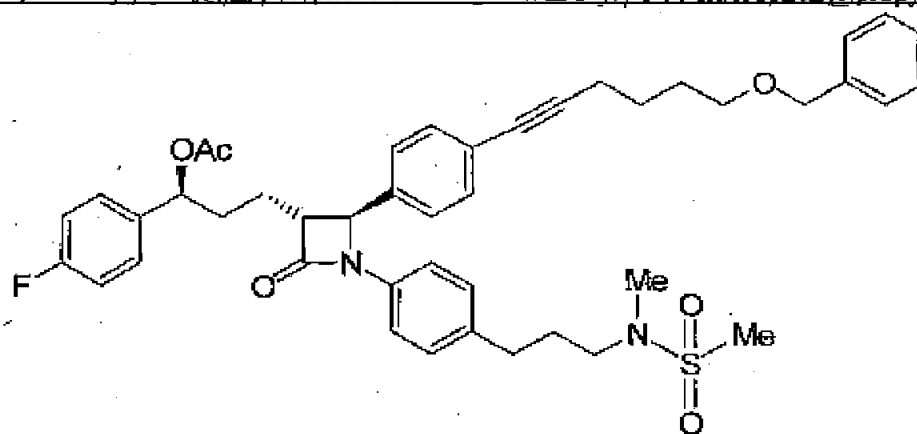
Step C: Preparation of (1S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3R,4S)-1-(4-{3-[methyl(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-2-oxo-4-(4-[(trifluoromethylsulfonyl)oxy]phenyl)azetidin-3-yl]propyl acetate (i-10b wherein R¹⁰ = CH₃)



Guanidine (13 mg, 0.13 mmol) was added to a mixture of the intermediate from Step B (82 mg, 0.13 mmol) and triethylamine (18 μL, 0.13 mmol) in methanol (2 mL). After 3 h, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride and extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo* to afford a clear oil which was dissolved in CH₂Cl₂ (1.5 mL). Triethylamine (24 mL, 0.17 mmol), DMAP (2.0 mg, 0.016 mmol) and bis(trifluoromethylsulfonyl)amino pyridine (77 mg, 0.13 mmol) were added successively to the above solution. After 3 h, the reaction was quenched with 0.5N aq. HCl and extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude residue by flash chromatography on silica gel (gradient elution; 35%-40% EtOAc/hexanes as eluent) afforded the title compound. *m/z* (ES) 655

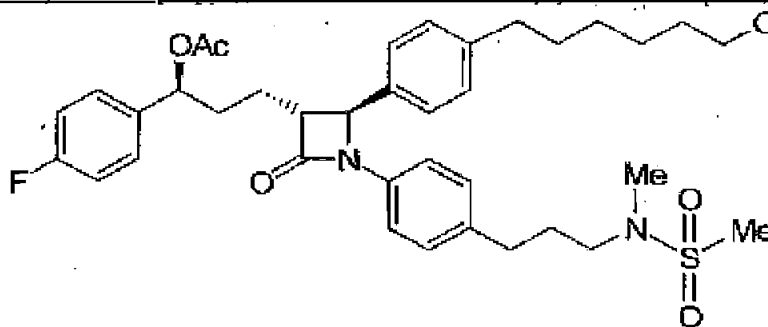
(M-OAc)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.72 (t, 6.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.14 (dt, J = 2.6, 6.6 Hz, 2H), 3.08 (dt, J = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.61 (t, 7.7 Hz, 2H), 2.08 (overlapped s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 4H).

5 **Step D:** Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-{4-[6-(benzyloxy)hex-1-yn-1-yl]phenyl}-1-(4-{3-[methyl(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate



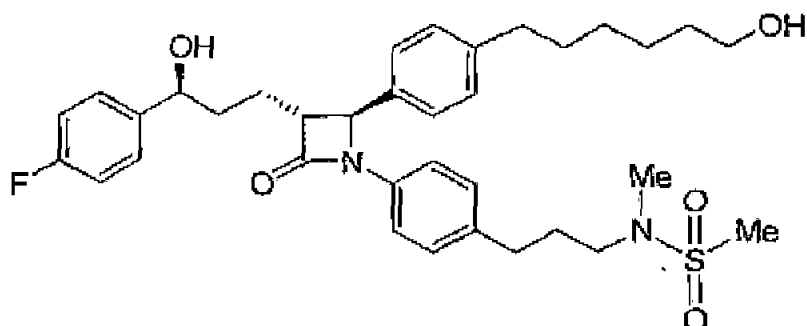
The title compound was prepared from intermediate step C and benzyl hex-5-yn-1-yl ether (i-11) according to the procedure of Example 1, step D. The crude product was purified by preparative TLC plate eluting with ethyl acetate/hexanes (65/35) to afford the title compound. *m/z* (ES) 693 (M-OAc)⁺.

10 **Step E:** Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-{4-[6-(benzyloxy)hexyl]phenyl}-1-(4-{3-[methyl(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate



15 The title compound was prepared from the intermediate of step D according to the procedure for Example 1, step B. The crude product was purified by preparative TLC plates eluting with EtOAc/hexanes (80/20) to afford the title compound *m/z* (ES) 607 (M-OAc)⁺.

Step F: Preparation of N-[3-(4-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-[4-(6-hydroxyhexyl)phenyl]-4-oxoazetidin-1-yl]phenyl)propyl]-N-methylmethanesulfonamide

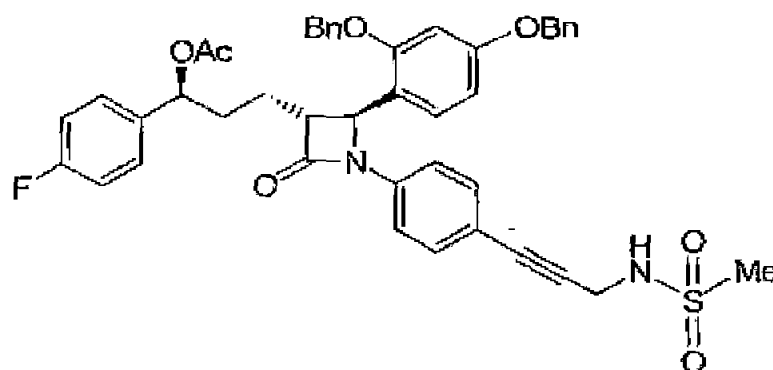


The title compound was prepared from the intermediate of Step E according to the procedure for Example 1, step F. The crude product was purified by preparative TLC plate eluting with EtOAc/hexanes (90/10) to afford the title compound. m/z (ES) 607 (M-OAc)⁺, 625 (M+H)⁺ and 647 (M+Na)⁺. ¹HNMR (500 MHz; CD₃OD) δ : 7.35-7.30 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.78 (d, J = 1.8Hz, 1H), 4.60 (br t, J = 6.8Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 3.02 (t, J = 6.9Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.65-2.58 (m, 4H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.78 (p, J = 7Hz, 2H), 1.62 (app. p, J = 7.1Hz, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H).

EXAMPLE 3

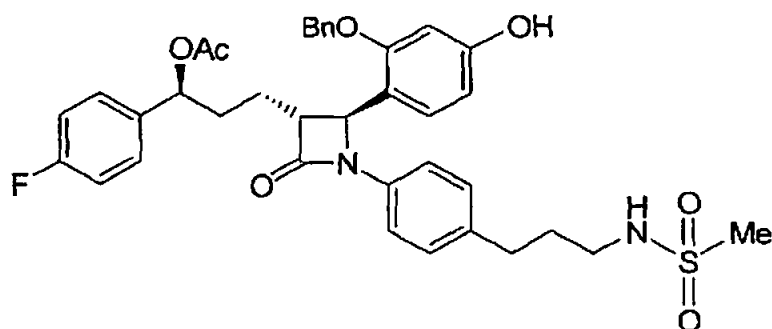
N-[3-(4-((2S,3R)-2-[4-[3,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]-2-hydroxyphenyl]-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-1-yl]phenyl)propyl]methanesulfonamide (compound of Table 3 wherein y is 1, R^{13} is OH and R^{10} is H)

Step A: Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-[2,4-bis(benzyloxy)phenyl]-1-(4-{3-[(methanesulfonyl)amino]prop-1-yn-1-yl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate



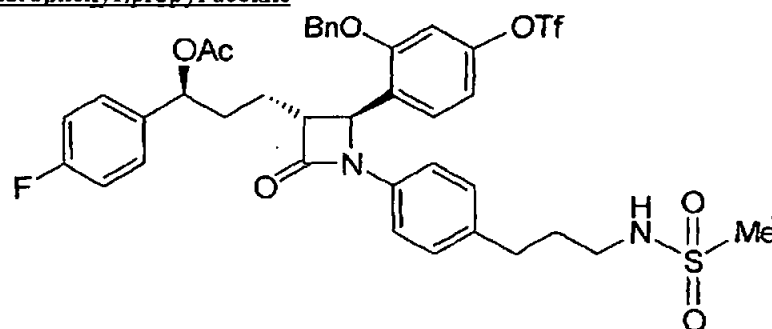
The title compound was prepared from i-12 and i-1 according to the procedure for Example 1, step A. m/z (ES) 701 (M-OAc)⁺.

Step B: Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-[2-(benzyloxy)-4-hydroxyphenyl]-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate



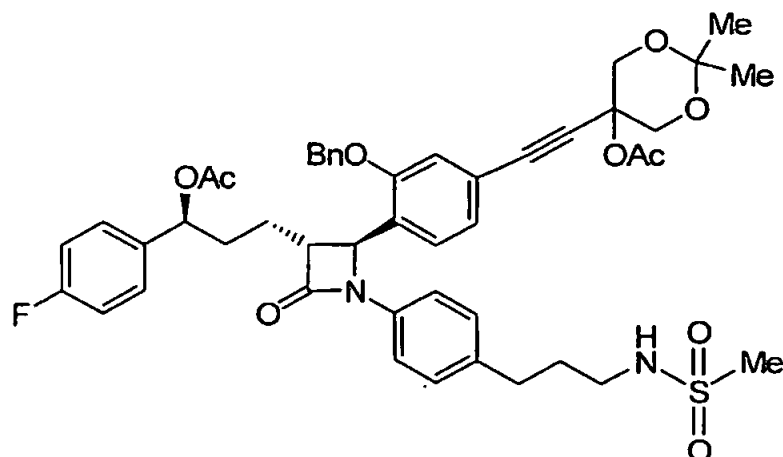
5 The title compound was prepared from the intermediate from Step A according to the procedure for Example 1, step B and used without further purification. m/z (ES) 615 (M-OAc)⁺.

Step C: Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-[2-(benzyloxy)-4-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}phenyl]-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate



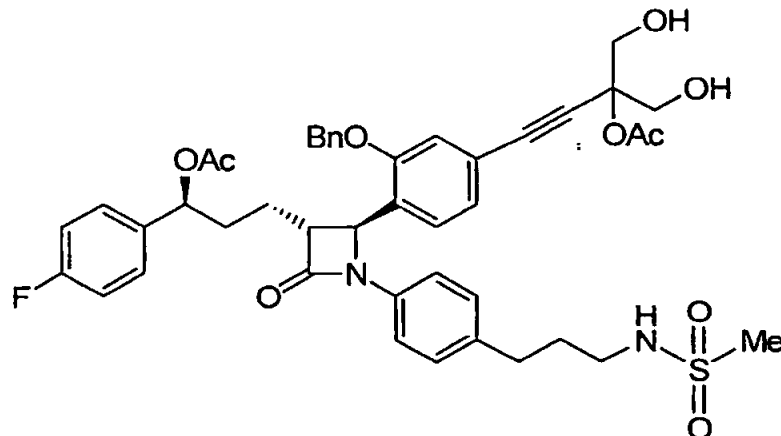
10 To a solution of 110mg (0.163mmol) of the intermediate of step B in methylene chloride (4 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C was added simultaneously by syringe, pyridine (0.015 mL, 0.18mmol) and triflic anhydride (0.031mL, 0.18mmol). The resulting solution was stirred for 2 h at ambient temperature. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by prep TLC (EtOAc/hexanes as eluent) to afford the title compound. m/z (ES) 807 (M+H)⁺, 747 (M-OAc)⁺.

15 **Step D:** Preparation of (1S)-3-[(2S,3R)-2-[4-{[5-(acetyloxy)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl]ethynyl}-2-(benzyloxy)phenyl]-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-3-yl]-1-(4-fluorophenyl)propyl acetate



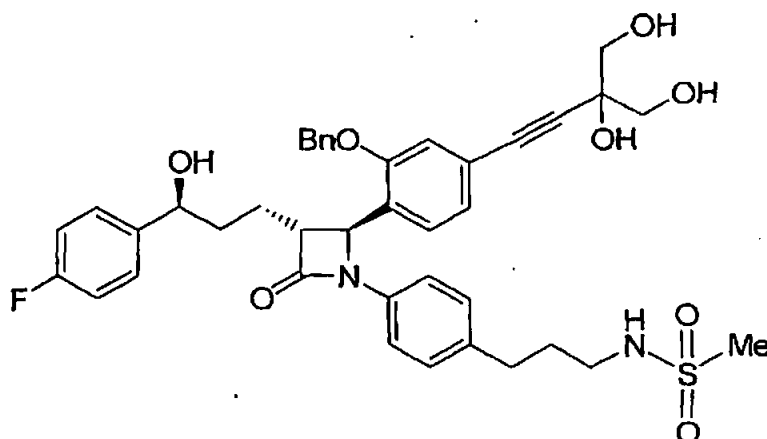
The title compound was prepared from the intermediate of step C and 5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl acetate (i-6) according to the procedure for Example 1, step D. Purification of the crude product by prep TLC (EtOAc/hexanes as eluent) gave the title compound. m/z (ES) 795 (M-OAc)⁺.

Step E: Preparation of 3-[4-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(acetyloxy)-3-(4-fluorophenyl)propyl]-1-(4-{3-[(methylsulfonyl)amino]propyl}phenyl)-4-oxoazetidin-2-yl]-3-(benzyloxymethyl)phenyl]-1,1-bis(hydroxymethyl)prop-2-yn-1-yl] acetate



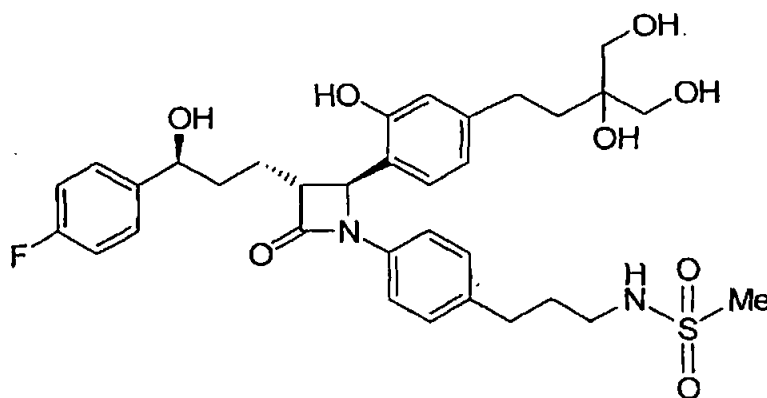
The title compound was prepared from the intermediate of step D, according to the procedure for Example 1, step F. m/z (ES) 755 (M-OAc)⁺.

Step F: Preparation of N-[3-[4-[(2S,3R)-2-{2-(benzyloxymethyl)-4-[3,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)but-1-en-1-yl]phenyl}-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-1-yl]phenyl]propyl]methanesulfonamide



The title compound was prepared from the intermediate of step E according to the procedure for Example 1, step G. m/z (ES) 753 ($M+Na$)⁺, 714 ($M-OH$)⁺.

Step G: Preparation of N-[3-(4-((2S,3R)-2-{4-[3,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl]-2-hydroxyphenyl]-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-oxoazetidin-1-yl)phenyl)propyl]methanesulfonamide

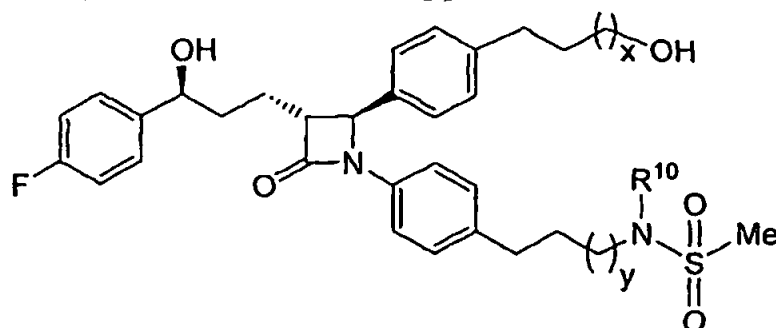


The title compound was prepared from the intermediate of step F according to the procedure for Example 1, step E. m/z (ES) 667 ($M+Na$)⁺, 645 ($M+H$)⁺, 627 ($M-OH$)⁺. ¹HNMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.68 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.59 (app. t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (s, 4H), 3.10-3.02 (m, 1H), 3.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.82-1.73 (m, 3H).

Employing procedures similar to those described in Examples 1-3, the following compounds in Table 1 were prepared from the appropriate starting materials:

PCT/US06/38551

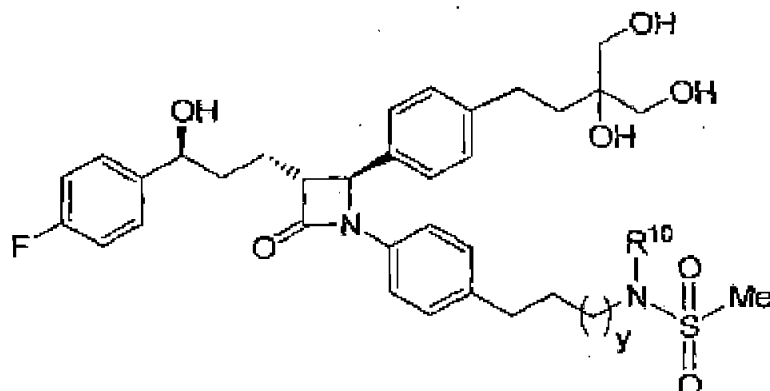
TABLE 1



Example #	x	y	R ¹⁰	m/z (ES)
4	3	1	Me	633 (M+Na) ⁺ , 593 (M-OH) ⁺
5	4	1	H	611 (M+H) ⁺ , 593 (M-OH) ⁺
6	1	1	H	569 (M+H) ⁺ , 551 (M-OH) ⁺
7	2	1	H	565 (M-H) ⁺
8	3	4	H	621 (MH-H ₂ O) ⁺
9	4	4	H	635 (MH-H ₂ O) ⁺
10	1	4	H	593 (MH-H ₂ O) ⁺
11	2	4	H	607 (MH-H ₂ O) ⁺
12	2	2	H	579 (MH-H ₂ O) ⁺
13	3	2	H	593 (MH-H ₂ O) ⁺
14	4	2	H	607 (MH-H ₂ O) ⁺
15	2	3	H	593 (MH-H ₂ O) ⁺
16	3	3	H	607 (MH-H ₂ O) ⁺
17	4	3	H	621 (MH-H ₂ O) ⁺
18	1	2	H	565 (MH-H ₂ O) ⁺
19	1	3	H	579 (MH-H ₂ O) ⁺

Employing procedures similar to those described in Examples 1-3, the following
 5 compounds in Table 2 were prepared from the appropriate starting materials:

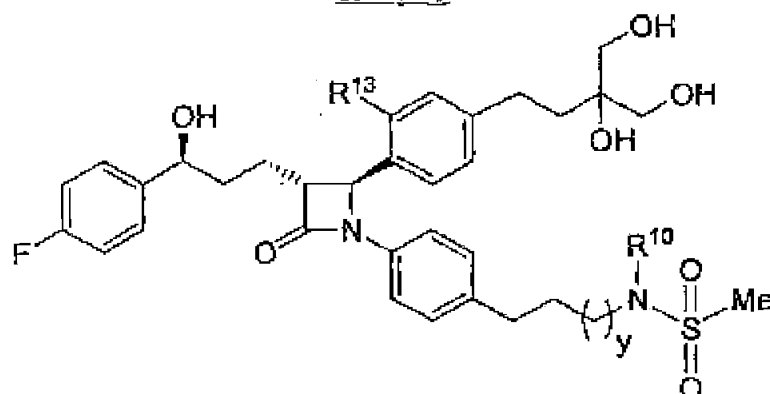
TABLE 2



Example #	y	R ¹⁰	m/z (ES)
20	2	H	625 (MH-H ₂ O) ⁺
21	3	H	639 (MH-H ₂ O) ⁺
22	4	H	653 (MH-H ₂ O) ⁺

Employing procedures similar to those described in Examples 1-3, the following compounds in Table 3 may be prepared from the appropriate starting materials:

TABLE 3



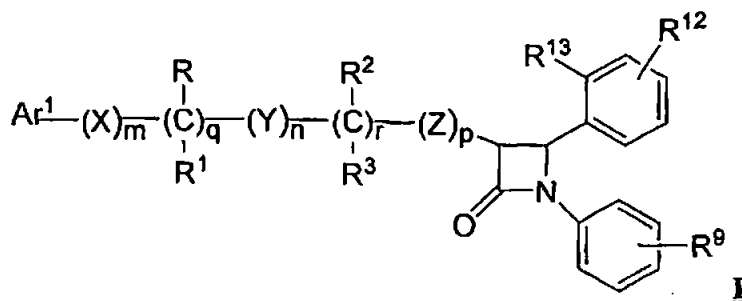
Example #	y	R ¹³	R ¹⁰
23	2	OH	H
24	3	OH	H
25	4	OH	H
26	2	OH	Me
27	3	OH	Me
28	4	OH	Me

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various changes, modifications and substitutions can be made therein without departing from the spirit and scope

of the invention. For example, effective dosages other than the particular dosages as set forth herein above may be applicable as a consequence of variations in the responsiveness of the mammal being treated for any of the indications for the active agents used in the instant invention as indicated above. Likewise, the specific pharmacological responses observed may vary according to and depending upon the particular active compound selected or whether there are present pharmaceutical carriers, as well as the type of formulation employed, and such expected variations or differences in the results are contemplated in accordance with the objects and practices of the present invention. It is intended, therefore, that the invention be defined by the scope of the claims which follow and that such claims be interpreted as broadly as is reasonable.

WHAT IS CLAIMED IS:

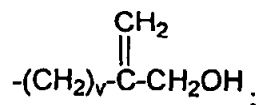
1. A compound of structural Formula I



and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein

- 5 Ar¹ is selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl;
 X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-6alkyl)- and
 -C(C₁-6alkyl)₂-;
 R is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁸,
 -O(CO)NR⁶R⁷, a sugar residue, a disugar residue, a trisugar residue and a tetrasugar residue;
 10 R¹ is selected from the group consisting of -H, -C₁-6alkyl and aryl, or R and R¹ together are oxo;
 R² is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁸ and -O(CO)NR⁶R⁷;
 R³ is selected from the group consisting of -H, -C₁-6alkyl and aryl, or R² and R³ together are oxo;
 q and r are integers each independently selected from 0 and 1 provided that at least one of q and r is 1;
 m, n and p are integers each independently selected from 0, 1, 2, 3 and 4; provided that the sum of m, n,
 15 p, q and r is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; and provided that when p is 0 and r is 1, then the sum of m, q and n is 1, 2,
 3, 4, or 5;
 t is an integer selected from 0, 1 and 2;
 R⁴ is 1-5 substituents independently selected at each occurrence from the group consisting of:
 -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-C₁-5alkyl-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵(CO)R⁶,
 20 -NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -COR⁵,
 -SO₂NR⁵R⁶, -S(O)ₜR⁸, -O-C₁-10alkyl-COOR⁵, -O-C₁-10alkyl-CONR⁵R⁶ and fluoro;
 R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected at each occurrence from the group consisting of -H,
 -C₁-6alkyl, aryl and aryl-substituted -C₁-6alkyl;
 R⁸ is selected from the group consisting of -C₁-6alkyl, aryl and aryl-substituted -C₁-6alkyl;
 25 R⁹ is selected from the group consisting of -C≡C-(CH₂)ᵧ-NR¹⁰R¹¹, -C=C-(CH₂)ᵧ-NR¹⁰R¹¹ and
 -(CH₂)ᵥ-NR¹⁰R¹¹;
 w is an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8; and
 y is an integer selected from 1, 2, 3, 4, 5 and 6; and
 R¹⁰ is selected from the group consisting of -H and -C₁-3alkyl;
 30 R¹¹ is selected from the group consisting of -H, -C₁-3alkyl, -C(O)-C₁-3alkyl, -C(O)-NR¹⁰R¹⁰,
 -SO₂-C₁-3alkyl, and -SO₂-phenyl;

R¹² is selected from the group consisting of -C₁₋₁₅alkyl mono- or poly-substituted with -OH, -CH=CH-C₁₋₁₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH, -C≡C-C₁₋₁₃alkyl mono- or poly-substituted with -OH, and



v is an integer selected from 0 and 1; and

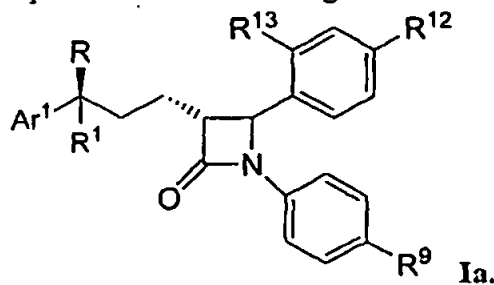
R¹³ is selected from the group consisting of -H and -OH.

2. The compound of claim 1 wherein r is zero and m is zero.

3. The compound of claim 2 wherein Ar¹ is selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl wherein R⁴ is 1-2 substituents independently selected at each occurrence from the group consisting of: -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-C₁₋₅alkyl-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵(CO)R⁶, -NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -S(O)_tR⁸, -O-C₁₋₁₀alkyl-COOR⁵, -O-C₁₋₁₀alkyl-CONR⁵R⁶ and fluoro.

4. The compound of claim 3 wherein R is -OR⁶ and R¹ is -H.

5. The compound of claim 1 having structural Formula Ia

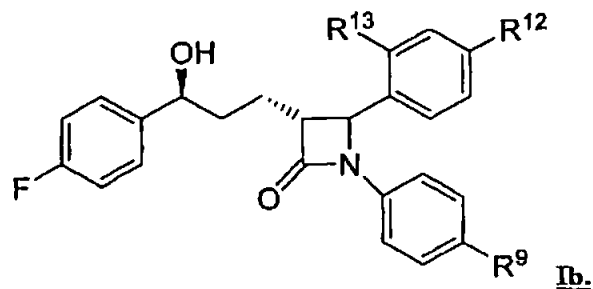


6. The compound of claim 5 wherein Ar¹ is selected from the group consisting of phenyl and R⁴-substituted phenyl wherein R⁴ is 1-2 substituents independently selected at each occurrence from the group consisting of: -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-C₁₋₅alkyl-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵(CO)R⁶, -NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -S(O)_tR⁸, -O-C₁₋₁₀alkyl-COOR⁵, -O-C₁₋₁₀alkyl-CONR⁵R⁶ and fluoro.

7. The compound of claim 6 wherein R is -OR⁶ and R¹ is -H.

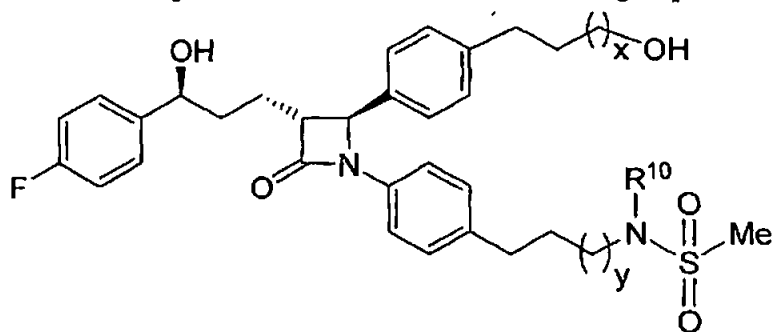
8. The compound of claim 7 wherein R⁹ is -(CH₂)_w-NR¹⁰R¹¹.

9. The compound of claim 1 having structural Formula Ib



10. The compound of claim 9 wherein R⁹ is $-(CH_2)_w-NR^{10}R^{11}$.

11. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:

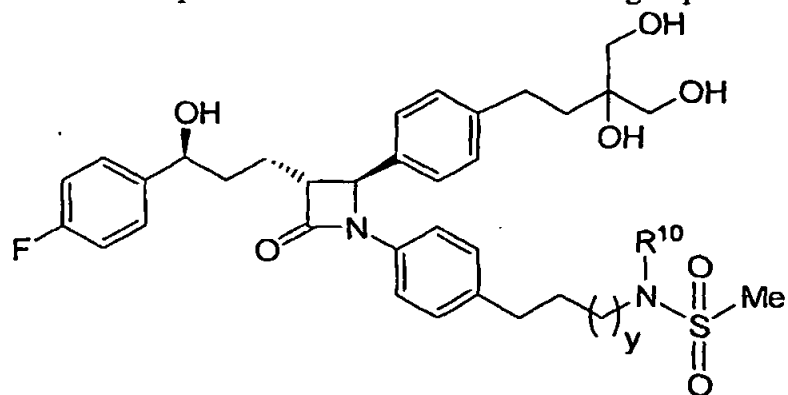


Example #	x	y	R ¹⁰
2	4	1	Me;
4	3	1	Me;
5	4	1	H;
6	1	1	H;
7	2	1	H;
8	3	4	H;
9	4	4	H;
10	1	4	H;
11	2	4	H;
12	2	2	H;
13	3	2	H;
14	4	2	H;
15	2	3	H;
16	3	3	H;
17	4	3	H;
18	1	2	H;

Example #	x	y	R ¹⁰
19	1	3	H;

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

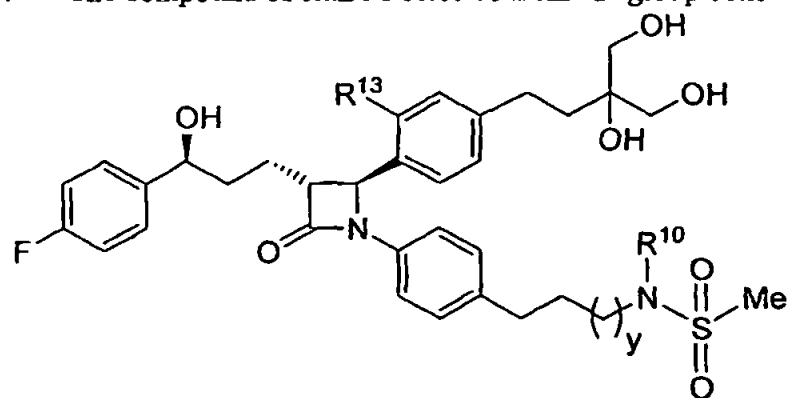
12. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:



Example #	y	R ¹⁰
1	1	H;
20	2	H;
21	3	H;
22	4	H;

5 and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

13. The compound of claim 1 selected from the group consisting of:



Example #	y	R ¹³	R ¹⁰
3	1	OH	H;
23	2	OH	H;
24	3	OH	H;
25	4	OH	H;
26	2	OH	Me;

Example #	y	R ¹³	R ¹⁰
27	3	OH	Me;
28	4	OH	Me;

and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

14. A method of reducing plasma LDL-cholesterol levels comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of such treatment.

15. The method of claim 14 comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 in combination with a therapeutically effective amount of a cholesterol biosynthesis inhibitor to a patient in need of such treatment.

16. A method of treating hypercholesterolemia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of such treatment.

17. A method of treating or reducing the risk for developing atherosclerosis comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in need of such treatment.

18. A method of reducing the risk for having an atherosclerotic disease event comprising administering a prophylactically effective amount of a compound of claim 1 to a patient in at risk for such an event.

19. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20. The pharmaceutical composition of claim 19 additionally comprising a cholesterol biosynthesis inhibitor.

TÍTULO DE LA INVENCION

COMPUESTOS ANTI-HIPERCOLESTEROLÉMICOS

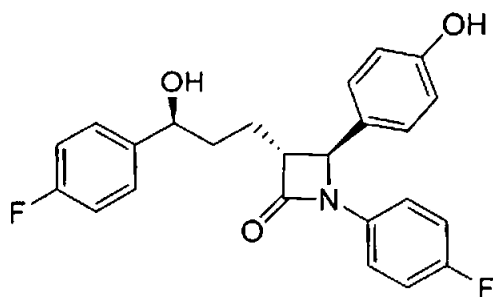
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a 2-azetidinonas sustituidas y a las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de las mismas, y a su uso solas o junto con otros agentes activos para tratar la hipercolesterolemia y para prevenir, detener o ralentizar la progresión de la aterosclerosis y afecciones y estados de enfermedad relacionados.

Ha sido obvio durante varias décadas que un nivel elevado de colesterol en sangre es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiaca coronaria, y muchos estudios han demostrado que el riesgo de sucesos de CHD puede reducirse mediante una terapia de reducción de lípidos. Antes de 1987, el armamento de reducción de lípidos se limitaba esencialmente a una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, los secuestrantes de ácidos biliares (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), los fibratos y probucol. Desafortunadamente, todos estos tratamientos tienen una eficacia o tolerancia limitada, o ambas. Pueden alcanzarse reducciones sustanciales en el colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) acompañadas de un aumento en el colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidad) mediante la combinación de una dieta de reducción de lípidos y un secuestrante de ácidos biliares, con o sin la adición de ácido nicotínico. Sin embargo, esta terapia no es fácil de administrar o tolerar y, por lo tanto, normalmente no era satisfactoria excepto en clínicas especializadas en lípidos. Los fibratos producen una reducción moderada en el colesterol LDL acompañada por un aumento del colesterol HDL y una reducción sustancial de los triglicéridos, y como estos fármacos se toleran bien, se han usado más ampliamente. El probucol produce únicamente una reducción pequeña en el colesterol LDL y además reduce el colesterol HDL, lo cual, a causa de la fuerte relación inversa entre el nivel de colesterol HDL y el riesgo de CHD, en general se considera indeseable. Con la introducción de la lovastatina, el primer inhibidor de la HMG-CoA reductasa en estar disponible para la prescripción en 1987, por primera vez los médicos fueron capaces de obtener grandes reducciones en el colesterol plasmático con muy pocos efectos adversos.

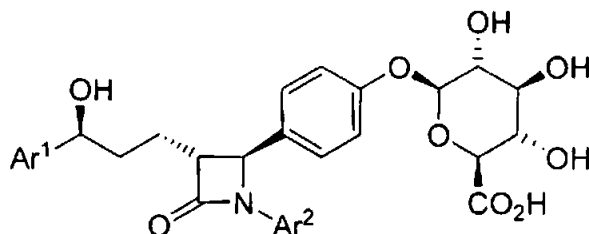
Estudios recientes han demostrado inequívocamente que la lovastatina, la simvastatina y la pravastatina, todas ellas miembros de la clase de inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ralentizan la progresión de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y carótidas. También se ha demostrado que la simvastatina y la pravastatina reducen el riesgo de sucesos de enfermedad cardíaca coronaria, y en el caso de la simvastatina se ha demostrado una reducción muy significativa del riesgo de muerte coronaria y mortalidad total por el Scandinavian Simvastatin Survival Study. Este estudio también proporcionó algunas pruebas para una reducción de los sucesos cerebrovasculares. A pesar de la reducción sustancial en el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria conseguida por la simvastatina, el riesgo aún es sustancial en los pacientes tratados. Por ejemplo, en el Scandinavian Simvastatin Survival Study, la reducción del 42% en el riesgo de muerte coronaria aún deja morir a un 5% de pacientes tratados por su enfermedad durante el transcurso de este estudio de 5 años. Además, se necesita claramente una reducción del riesgo.

Una clase más reciente de agentes anti-hiperlipidémicos que ha surgido incluye inhibidores de la absorción del colesterol. El ezetimibe, el primer compuesto en recibir la aprobación reguladora en esta clase, se comercializa actualmente en los Estados Unidos con el nombre comercial ZETIA®. Ezetimibe tiene la siguiente estructura química y se describe en las Patentes de Estados Unidos con N° de Re. 37721 y 5.846.966:



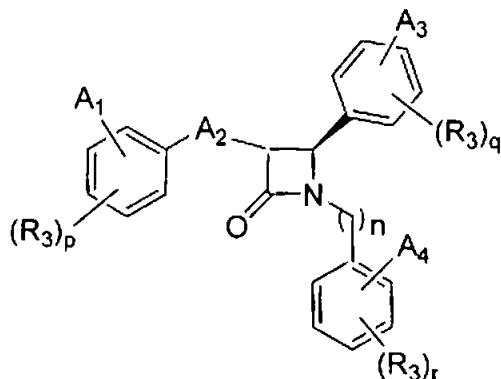
Se describen 2-azetidionas sustituidas con azúcar, incluyendo análogos glucuronidados de la siguiente estructura general:

3

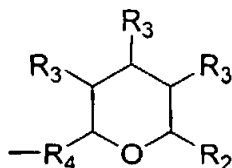


y procedimientos para prepararlos en la Patente de Estados Unidos N° 5.756.470, donde Ar^1 y Ar^2 son grupos arilo sin sustituir o sustituidos.

Otros inhibidores de la absorción del colesterol se describen en el documento
 5 WO2002/066464 A1 (presentado por Kotobuki Pharmaceutical Co.) y en el documento US2002/0137689 A1 (Glombik y col.). El documento WO2002/066464 A1 describe compuestos hiperlipidémicos de fórmula general



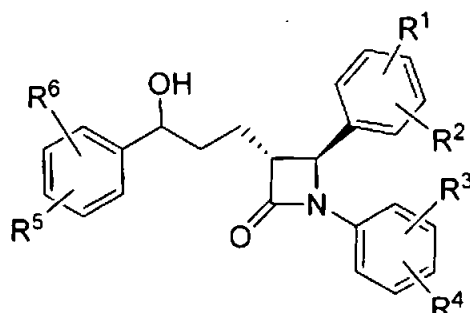
en la que, entre otras definiciones, A_1 , A_3 y A_4 pueden ser



10 y donde R_2 es $-CH_2OH$, $-CH_2OC(O)-R_1$ o $-CO_2R_1$; R_3 es $-OH$ o $-OC(O)R_1$, y R_4 es $-(CH_2)_kR_5(CH_2)_i-$ donde k e i son cero o números enteros de uno o más, y $k+i$ es un número entero de 10 o más; y R_5 es un enlace sencillo, $-CH=CH-$, $-OCH_2-$, carbonilo o $-CH(OH)$.

15 El documento US2002/0137689 A1 describe compuestos hipolipidémicos de fórmula general

4

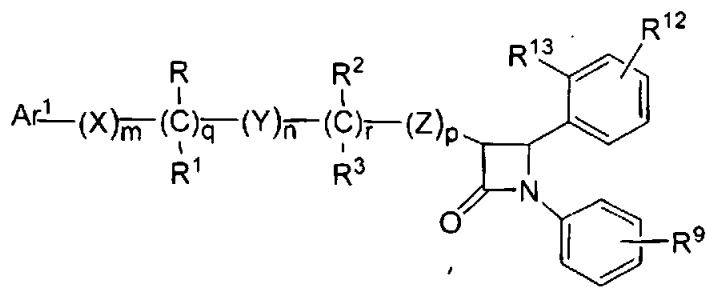


en la que, entre otras definiciones, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 independientemente entre sí pueden ser alquileo (C_0 - C_{30})-(LAG), donde uno o más átomos de carbono del radical alquileo pueden reemplazarse por -O-, -(C=O)-, -CH=CH-, -C≡C-, -N((C₁-C₆)-alquilo)-, -N(alquifenilo (C₁-C₆)) o -NH-; y (LAG) es un resto azúcar, resto diazúcar, resto triazúcar, resto tetraazúcar; un ácido de azúcar o un aminoazúcar.

En el esfuerzo en desarrollo por descubrir nuevos tratamientos para hiperlipidemia y procesos ateroscleróticos, la presente invención proporciona nuevos inhibidores de la absorción de colesterol, que se describen a continuación.

SUMARIO DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de la absorción del colesterol de Fórmula I



y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un segundo objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para inhibir la absorción del colesterol que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente en necesidad de dicho tratamiento. Otro objeto es proporcionar un procedimiento para reducir los niveles de colesterol en plasma, especialmente el colesterol LDL, y para tratar la hipercolesterolemia, que comprende administrar una cantidad

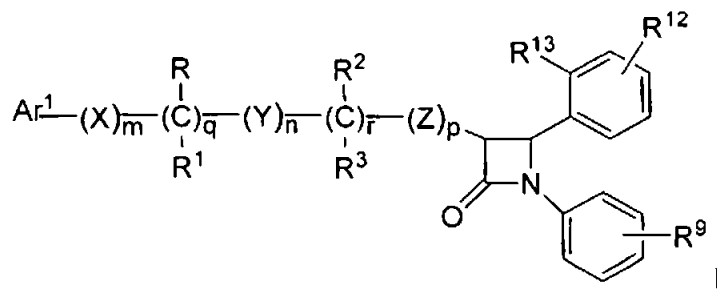
terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

Como un objeto adicional, se proporcionan procedimientos para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, así como para detener o ralentizar la progresión de una enfermedad aterosclerótica cuando se ha hecho clínicamente evidente, que comprende la administración de una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz, según sea apropiado, de un compuesto de Fórmula I a un paciente que está en riesgo de desarrollar aterosclerosis o que ya tiene una enfermedad aterosclerótica. Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de la presente invención para la preparación de un medicamento útil en el tratamiento, prevención o reducción del riesgo de desarrollar estas afecciones. Otros objetos de esta invención son proporcionar procedimientos para preparar los compuestos de Fórmula I y proporcionar nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

Además, los compuestos de esta invención, particularmente isótopos radiactivos de los compuestos de Fórmula I, pueden usarse en ensayos de investigación, donde el ensayo se diseña para identificar nuevos inhibidores de la absorción del colesterol que tienen el mismo mecanismo de acción que ezetimibe. Otros objetos serán obvios a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los nuevos inhibidores de la absorción del colesterol de la presente invención son compuestos de Fórmula estructural I



y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

Ar¹ se selecciona entre el grupo constituido por arilo y arilo sustituido con R⁴;

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por -CH₂-, -

CH(alquilo C₁₋₆)- y -C(alquilo C₁₋₆)₂;

R se selecciona entre el grupo constituido por -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)O R⁸,
-O(CO)NR⁶R⁷, un resto azúcar, un resto diazúcar, un resto triazúcar y un resto
tetraazúcar;

5 R¹ se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆ y arilo, o R y R¹
juntos son oxo;

R² se selecciona entre el grupo constituido por -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁸ y -
O(CO)NR⁶R⁷;

10 R³ se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₆ y arilo, o R² y R³
juntos son oxo;

cada uno de q y r es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y
1 con la condición de que al menos uno de q y r es 1;

cada uno de m, n y p es un número entero seleccionado independientemente entre
0, 1, 2, 3 y 4, con la condición de que la suma de m, n, p, q y r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

15 t es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;

R⁴ son 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre el
grupo constituido por:

20 -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-alquil C₁₋₅-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -
NR⁵(CO)R⁶, -NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -
COR⁵,

-SO₂NR⁵R⁶, -S(O)_tR⁸, -O-alquil C₁₋₁₀-COOR⁵, -O-alquil C₁₋₁₀-CONR⁵R⁶ y fluoro;

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo
constituido por -H, -alquilo C₁₋₆, arilo y -alquilo C₁₋₆ aril-sustituido;

25 R⁸ se selecciona entre el grupo constituido por -alquilo C₁₋₆, arilo y -alquilo C₁₋₆ aril-
sustituido;

R⁹ se selecciona entre el grupo constituido por -C≡C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹, -C=C-(CH₂)_y-
NR¹⁰R¹¹ y -(CH₂)_w-NR¹⁰R¹¹;

w es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8; y

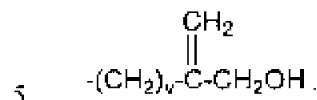
y es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

30 R¹⁰ se selecciona entre el grupo constituido por -H y -alquilo C₁₋₃;

R¹¹ se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo C₁₋₃, -C(O)-alquilo C₁₋₃,

$-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-3} y $-\text{SO}_2$ -fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{alquilo } \text{C}_{1-15}$ mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}$ -alquilo C_{1-13} mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}$ -alquilo C_{1-13} mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$, y



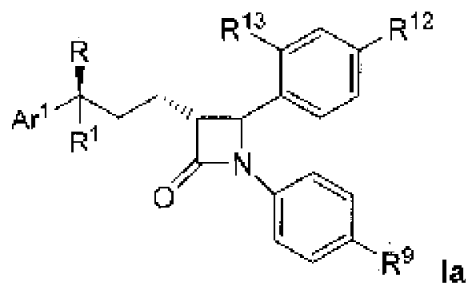
y es un número entero seleccionado entre 0 y 1; y

R^{13} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{H}$ y $-\text{OH}$.

Una realización de esta invención son compuestos de Fórmula I en la que la suma de m, q y n es 1, 2, 3, 4, o 5 cuando p es 0 y r es 1.

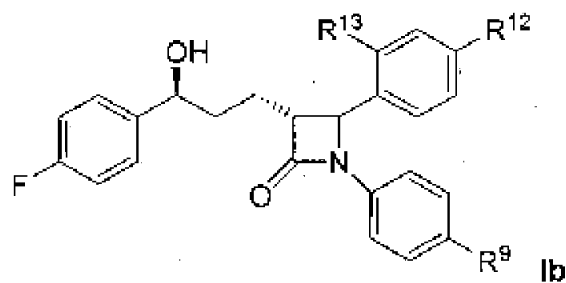
10 Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I en la que r es cero y m es cero.

Otra realización de esta invención son compuestos Fórmula I que tienen la Fórmula estructural Ia,



15 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables (Ar^1 , R , R^1 , R^9 , R^{12} , R^{13}) son como se han definido en la Fórmula I.

Otra realización de esta invención son compuestos Fórmula I que tienen la Fórmula estructural Ib,



20 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables

(R⁹, R¹², R¹³) son como se han definido en la Fórmula I.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y Ia en las que Ar¹ se selecciona entre el grupo constituido por arilo y arilo sustituido con R⁴ donde R⁴ son 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre el grupo constituido por: -OR⁵, -O(CO)R⁵, -O(CO)OR⁸, -O-alkil C₁₋₅-OR⁵, -O(CO)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -NR⁵(CO)R⁶, -NR⁵(CO)OR⁸, -NR⁵(CO)NR⁶R⁷, -NR⁵SO₂R⁸, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -S(O)₁R⁸, -O-alkil C₁₋₁₀-COOR⁵, -O-alkil C₁₋₁₀-CONR⁵R⁶ y fluoro. En una clase de esta realización, Ar¹ es fenilo sin sustituir, mono- o disustituido. En una subclase, Ar¹ es fenilo mono-sustituido con fluoro, y particularmente 4-fluoro-fenilo.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y Ia en las que R es -OR⁶; en una clase de esta realización, R es -OH.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y Ia en las que R¹ es -H.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y Ia en las que R² es -OR⁶; en una clase de esta realización, R² es -OH.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y Ia en las que R³ es -H.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, Ia y Ib en las que R⁹ es -(CH₂)_w-NR¹⁰R¹¹. En una clase de esta realización, R¹¹ se selecciona entre -SO₂-alkilo C₁₋₃ y -SO₂-fenilo. En una subclase de esta clase, R⁹ es -(CH₂)_wNR¹⁰-SO₂CH₃. En una subclase adicional, w es un número entero seleccionado entre 3, 4, 5 y 6.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, Ia y Ib en las que R⁹ es -C=C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹. En una clase de esta realización, R¹¹ se selecciona entre -SO₂-alkilo C₁₋₃ y -SO₂-fenilo. En una subclase de esta clase, R⁹ es -C=C-(CH₂)_y-NR¹⁰-SO₂CH₃. En una subclase adicional, y es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3 y 4.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, Ia y Ib en las que R⁹ es -C≡C-(CH₂)_y-NR¹⁰R¹¹. En una clase de esta realización, R¹¹ se selecciona entre -SO₂-alkilo C₁₋₃ y -SO₂-fenilo. En una subclase de esta clase, R⁹

es $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_y-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2\text{CH}_3$. En una subclase adicional, y es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3 y 4.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y la en las que R^{10} se selecciona entre $-\text{H}$ y metilo.

5 Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I y la en las que R^{11} se selecciona entre $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-3} y $-\text{SO}_2$ -fenilo.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, la y Ib en las que $-\text{alquilo } \text{C}_{1-15}$ mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$. En una clase de esta realización, R^{12} es $-\text{alquilo } \text{C}_{1-8}$ mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$. En una subclase de esta clase, R^{12} es $-\text{alquilo } \text{C}_{3-6}$ mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, la y Ib en las que R^{12} es $-\text{CH}=\text{CH}$ -alquilo C_{1-13} mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$.

Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, la y Ib en las que R^{12} es $-\text{C}\equiv\text{C}$ -alquilo C_{1-13} mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$.

15 Otra realización de esta invención son compuestos de Fórmula I, la y Ib en

las que R^{12} es $-(\text{CH}_2)_y-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{OH}$.

Cada realización, clase o subclase descrita anteriormente para cada variable (es decir, Ar^1 , R , R^1 , R^9 , R^{12} , etc.) en las Formulas I, la y Ib puede combinarse con una o más de las realizaciones, clases o subclases descritas anteriormente para una o más variables distintas, y todas estas combinaciones sub-genéricas se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Como se usa en este documento, "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados, alifáticos, saturados, de cadena lineal y ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo (Pr), *n*-butilo (Bu), *n*-pentilo, *n*-hexilo, e isómeros de los mismos tales como isopropilo (*i*-Pr), isobutilo (*i*-Bu), sec-butilo (*s*-Bu), *tert*-butilo (*t*-Bu), 1-metilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, isopentilo, isohexilo y similares. Si no hay un prefijo especificado (tal como "*n*-" para normal, "*s*-" para *sec*, "*t*-" para *tert*, "*i*-" para *iso*) con un grupo alquilo nombrado, entonces se indica que el grupo alquilo nombrado es un grupo *n*-alquilo (es decir, "propilo" es "*n*-

propilo").

Ciertos grupos alquilo definidos en este documento pueden estar "mono- o poli-sustituidos con -OH", lo que significa que están presentes uno o más sustituyentes hidroxilo en el grupo alquilo, y que cada átomo de carbono disponible para la sustitución en el grupo alquilo puede estar independientemente sin sustituir o mono-sustituido con hidroxilo con la condición de que al menos un átomo de carbono esté sustituido con hidroxilo. Esto incluye grupos alquilo en los que cada átomo de carbono disponible está mono-sustituido con hidroxilo así como aquellos en los que no todos los átomos de carbono disponibles están mono-sustituidos con hidroxilo.

Como se usa en este documento, "arilo" pretende incluir fenilo (Ph), naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo o indanilo. Se prefiere fenilo.

Los grupos protectores de hidroxilo pueden usarse en intermedios durante los procedimientos sintéticos para preparar productos finales dentro del alcance de esta invención. Los grupos protectores adecuados (denominados en este documento "PG") para los grupos hidroxilo, por ejemplo los de R^{12} y R^{13} , incluyen, pero sin limitación, los conocidos por ser útiles como grupos protectores de hidroxilo, tales como por ejemplo bencilo, acetilo, benzolilo, *tert*-butildifenilsililo, trimetilsililo, *para*-metoxibencilo, bencilidina, dimetilacetal y metoximetilo. Las condiciones requeridas para añadir selectivamente y retirar dichos grupos protectores se encuentran en libros de texto tales como Greene, T. y Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley y Sons, Inc., Nueva York, NY, 1999.

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y de esta manera pueden aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros unitarios, mezclas enantioméricas, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I se incluyen dentro del alcance de esta invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con o disolventes orgánicos. Dichos hidratos y solvatos

también están dentro del alcance de esta invención.

Debido a su actividad como inhibidores de la absorción del colesterol, los compuestos de la presente invención pueden usarse en ensayos de exploración, donde dicho ensayo se diseña para identificar nuevos inhibidores de la absorción del colesterol. Los isótopos radiactivos de los compuestos de Fórmula I son particularmente útiles en dichos ensayos, por ejemplo, compuestos de Fórmula I en la que el azufre se reemplaza por "hot" ^{35}S -, y particularmente donde el isótopo de azufre radiactivo se incorpora dentro del resto R^9 . Todos estos isótopos radiactivos de los compuestos de Fórmula I se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La referencia a los compuestos de esta invención como compuestos de "Formula I", "Formula Ia" y "Formula Ib" en este documento pretende incluir compuestos que están dentro del alcance de cada una de las fórmulas estructurales incluyendo sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos donde sean posibles dichas sales y ésteres. En este documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales no tóxicas de los compuestos empleados en esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica, particularmente aquellas formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, cinc y tetrametilamonio, así como las sales formadas a partir de aminas tales como amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-p-clorobencil-2-pirrolidin-1'-il-metilbencimidazol, dietilamina, piperazina, morfolina, 2,4,4-trimetil-2-pentamina y *tris*(hidroximetil)aminometano.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

También pueden formarse opcionalmente ésteres farmacéuticamente aceptables de grupos hidroxilo o ácido carboxílico disponibles. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, -alquilo C₁₋₄ y -alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo, dimetilamino y acetilamino.

5 El término "paciente" incluye mamíferos, especialmente seres humanos, que usan los presentes agentes activos para la prevención o tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al paciente tanto auto-administración como administración al paciente por otra persona. El paciente puede estar en necesidad de tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede desear
10 tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de enfermedades y afecciones médicas afectadas por la inhibición de la absorción del colesterol.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" pretende indicar la cantidad de agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se persigue por un investigador, veterinario,
15 doctor en medicina u otro médico. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" pretende indicar la cantidad de una sustancia farmacéutica que prevendrá o reducirá el riesgo de aparición del suceso biológico o médico que se pretende prevenir en un tejido, un sistema, animal o ser humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. Particularmente, la dosificación que recibe un paciente
20 puede seleccionarse para alcanzar la cantidad de disminución del colesterol LDL deseada; la dosificación que recibe un paciente también puede valorarse durante el tiempo para alcanzar un nivel de LDL diana. El régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la presente invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado
25 médico del paciente; la gravedad de la afección que va a tratarse; la potencia del compuesto elegido para la administración; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del especialista para el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir,
30 contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la absorción del

colesterol y son útiles para reducir los niveles de colesterol en plasma, particularmente reducir los niveles de colesterol LDL en plasma, cuando se usan solos o junto con otro agente activo, tal como un agente anti-aterosclerótico, y más particularmente un inhibidor de la biosíntesis del colesterol, por ejemplo un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. De esta manera, la presente invención proporciona procedimientos para inhibir la absorción del colesterol y para tratar trastornos de lípidos incluyendo hipercolesterolemia, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a una persona en necesidad de tal tratamiento. También se proporcionan procedimientos para prevenir o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, así como para detener o ralentizar la progresión de una enfermedad aterosclerótica cuando ya se ha convertido en clínicamente evidente, que comprenden la administración de una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz, según sea apropiado, de un compuesto de Fórmula I a un mamífero que está en riesgo de desarrollar aterosclerosis o que ya tiene una enfermedad aterosclerótica.

La aterosclerosis incluye enfermedades y afecciones vasculares que se reconocen y entienden por los médicos que practican en los campos pertinentes de medicina. Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, que incluyen la reestenosis posterior a procedimientos de revascularización, enfermedad cardíaca coronaria (también conocida como enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad cardíaca isquémica), enfermedad cerebrovascular incluyendo demencia multi-infarto, y enfermedad de los vasos periféricos incluyendo disfunción eréctil son todas manifestaciones clínicas de aterosclerosis y por lo tanto se incluyen por las expresiones "aterosclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

Un compuesto de Fórmula I puede administrarse para prevenir o reducir el riesgo de aparición, o recurrencia cuando existe la posibilidad, de un suceso de enfermedad cardíaca coronaria, un suceso cardiovascular y/o claudicación intermitente. Los sucesos de enfermedad cardíaca coronaria pretenden incluir muerte por CHD, infarto de miocardio (es decir, un ataque cardíaco), y procedimientos de revascularización coronaria. Los sucesos cerebrovasculares pretenden incluir apoplejía isquémica o hemorrágica (también conocida como

accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de enfermedad de los vasos periféricos. La expresión "accidente de enfermedad aterosclerótica" como se usa en este documento pretende incluir sucesos de enfermedad cardíaca coronaria, sucesos cerebrovasculares, y claudicación intermitente. Se desea que las personas que han experimentado previamente uno o más sucesos de enfermedad aterosclerótica no fatal sean aquellos para los que existe posibilidad de recurrencia de tal suceso.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para prevenir o reducir el riesgo de una primera o posterior aparición de un suceso de enfermedad aterosclerótica que comprende la administración de una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un paciente en riesgo de tal suceso. El paciente puede tener o no una enfermedad aterosclerótica en el momento de la administración, o puede estar en riesgo de desarrollarla.

Las personas que van a tratarse con la presente terapia incluyen aquellas que están en riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica y de tener un suceso de enfermedad aterosclerótica. Los factores de riesgo convencionales de la enfermedad aterosclerótica se conocen por el médico común que tiene práctica en los campos pertinentes de la medicina. Tales factores de riesgo conocidos incluyen, pero sin limitación, hipertensión, consumo de tabaco, diabetes, bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), y una historia familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las directrices publicadas para determinar quién está en riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica pueden encontrarse en: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and The Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), JAMA, 2001; 285 págs. 2486-2497. Se desea incluir a las personas que se identifica que tienen uno o más de los factores de riesgo indicados anteriormente en el grupo de personas consideradas en riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica. Se desea incluir a las personas identificadas como que tienen uno o más de los factores de riesgo indicados anteriormente, así como las personas que ya tienen

aterosclerosis, dentro del grupo de personas consideradas en riesgo de tener un suceso de enfermedad aterosclerótica.

La cantidad de dosificación oral del compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para un peso corporal medio de 70 kg, el nivel de dosificación es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de fármaco al día. Sin embargo, las cantidades de dosificación variarán dependiendo de los factores indicados anteriormente, incluyendo la potencia del compuesto particular. Aunque el fármaco activo de la presente invención puede administrarse en dosis divididas, por ejemplo de dos a cuatro veces al día, se prefiere una dosis diaria unitaria del fármaco activo. Como ejemplos, la cantidad de dosificación diaria puede seleccionarse, pero sin limitación, entre 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 80 mg, 100 mg y 200 mg.

El fármaco activo empleado en la presente terapia puede administrarse en formas tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tintes, suspensiones, jarabes y emulsiones. Se prefieren las formulaciones orales, y particularmente formulaciones orales sólidas tales como comprimidos.

Para los compuestos de Fórmula I, la administración del fármaco activo puede realizarse mediante cualquier vía farmacéuticamente aceptable y en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Esto incluye el uso de formas de dosificación farmacéuticas de liberación rápida convencional oral, liberación controlada en el tiempo y liberación retrasada (tales como recubiertas entéricas). Otras composiciones farmacéuticas adecuadas para uso con la presente invención se conocen por los especialistas en las técnicas farmacéuticas; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

En los procedimientos de la presente invención, el fármaco activo se administra típicamente mezclado con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente materiales "vehículo") seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración deseada, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistentes

con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable y no tóxico tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, azúcares modificados, almidones modificados, metilcelulosa y sus derivados, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y otros azúcares reductores y no reductores, estearato de magnesio, ácido estérico, estearil fumarato sódico, gliceril behenato, estearato de calcio y similares. Para administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco pueden combinarse con vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables y no tóxicos tales como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes y aromatizantes adecuados. También pueden añadirse agentes estabilizantes tales como antioxidantes, por ejemplo hidroxianisol butilado (BHA), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT), propil galato, ascorbato sódico, ácido cítrico, metabisulfito sódico, hidroquinona y 7-hidroxycoumarina, particularmente BHA, propil galato y combinaciones de los mismos, para estabilizar las formas de dosificación. Cuando se formula un compuesto de Fórmula I junto con un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como simvastatina, se prefiere el uso de al menos un agente estabilizante en la composición. Otros componentes adecuados incluyen gelatina, edulcorantes, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginatos, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares.

La presente invención también incluye un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se incluye la composición farmacéutica que se prepara combinando un compuesto de Fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse junto con un compuesto de Fórmula I, y por lo tanto una realización de la presente invención incluye una combinación de fármacos. La combinación de fármacos incluye una formulación de dosificación unitaria compuesta por el compuesto de Fórmula I y un

agente o agentes activos adicionales, así como la administración de cada uno del compuesto de Fórmula I y el agente o agentes activos adicionales en formulaciones de dosificación separadas, que permite la administración concurrente o secuencial de los agentes activos. El agente o agentes activos adicionales pueden ser agentes

5 modificadores de lípidos, particularmente un inhibidor de la biosíntesis del colesterol tal como un inhibidor de HMG-CoA reductasa, o agentes que tienen otras actividades farmacéuticas, o agentes que tienen tanto efectos modificadores de lípidos como otras actividades farmacéuticas. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa útiles para este propósito incluyen estatinas en sus formas de ácido

10 abierto lactonizado o dihidroxi y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo, pero sin limitación, lovastatina (MEVACOR[®]; véase la Patente de Estados Unidos N° 4.342.767); simvastatina (ZOCOR[®]; véase la Patente de Estados Unidos N° 4.444.784); simvastatina de ácido abierto dihidroxi, particularmente las sales amonio o calcio de la misma; pravastatina, particularmente

15 la sal de sodio de la misma (PRAVACOL[®]; véase la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227); fluvastatina, particularmente la sal de sodio de la misma (LESCOL[®]; véase la Patente de Estados Unidos N° 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma (LIPITOR[®]; véase la Patente de Estados Unidos N° 5.273.995); rosuvastatina (CRESTOR[®]; véase la Patente de Estados Unidos N°

20 5.260.440); y pitavastatina, también denominada NK-104 (véase la publicación internacional PCT número WO 97/23200). Los ejemplos de agentes activos adicionales que pueden emplearse incluyen, pero sin limitación, uno o más inhibidores de FLAP; inhibidores de 5-lipoxigenasa; inhibidores adicionales de la absorción del colesterol tales como ezetimibe (ZETIA[®]), descrito en las Patentes de

25 Estados Unidos N° de reg. 37721 y 5.846.966; inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), por ejemplo JTT-705 y torcetrapib, también conocido como CP529,414; inhibidores de HMG-CoA sintasa; inhibidores de escualeno epoxidasa; inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa); inhibidores de acil-coenzima A:colesterol

30 aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia

de triglicéridos microsomaes (MTP); niacina; agonistas del receptor de niacina tales como acipimox y acifran, así como agonistas parciales del receptor de niacina; inductores del receptor de LDL (lipoproteínas de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas del receptor de fibrinógeno glicoproteína IIb/IIIa y aspirina; agonistas gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisomas humano (PPAR γ) incluyendo los compuestos denominados comúnmente glitazonas, por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona, e incluyendo los compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidinadionas así como los agonistas de PPAR γ fuera de la clase estructural tiazolidinadiona; agonistas de PPAR α tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozil; agonistas duales de PPAR α/γ ; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tales como la sal HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas anti-oxidantes tales como vitamina C y E y beta caroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de angiotensina II tales como losartán; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueadores del canal de calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas de endotelina; agentes que potencian la expresión del gen ABC1; ligandos de FXR incluyendo inhibidores y agonistas; y ligandos de LXR incluyendo inhibidores y agonistas de todos los sub-tipos de este receptor, por ejemplo LXR α y LXR β ; compuestos de bisfosfonato tales como alendronato sodio; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib, celecoxib y valdecoxib.

Puede usarse una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz, según se apropiado, de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento útil para inhibir la absorción del colesterol, así como para tratar y/o reducir el riesgo de enfermedades y afecciones afectadas por la inhibición de la absorción del colesterol, tal como para tratar trastornos de lípidos, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad aterosclerótica, detener o ralentizar la progresión de una enfermedad aterosclerótica cuando ésta ya se ha hecho clínicamente manifiesta, y

prevenir o reducir el riesgo de una primera o posterior aparición de un suceso de enfermedad aterosclerótica. Por ejemplo, el medicamento puede componerse de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula I. El medicamento que comprende un compuesto de Fórmula I también puede prepararse con uno o más agentes activos adicionales, tales como los descritos supra.

Se determinó que los compuestos de esta invención inhiben la absorción del colesterol empleando el Ensayo de Absorción de Colesterol en Ratones, que se muestra a continuación. Este ensayo implica comparar un compuesto de ensayo con ezetimibe con respecto a su capacidad para inhibir la absorción del colesterol en ratones. Tanto el ezetimibe como los compuestos ensayados de esta invención inhibían la absorción del colesterol en >90% a la dosis más alta ensayada. Los compuestos ensayados tenían un valor de DI $50 < 1$ mg/kg.

Ensayo de Absorción del Colesterol en Ratones: Se dosificaron por vía oral ratones macho C57BL/6 (n = 6/grupo), de 10 - 14 semanas de edad, con 0,2 ml de solución al 0,25% de metilcelulosa con o sin compuesto de ensayo o ezetimibe (0,12-10 mg/kg). Treinta minutos después, todos los ratones se dosificaron por vía oral con 0,2 ml de INTRALIPID™ que contenía 2 μ Ci [3 H]-colesterol por ratón. Cinco horas después, los animales se sacrificaron, y se recogieron el hígado y la sangre. Se determinó la cantidad de colesterol en el hígado y en plasma, y se calculó el porcentaje de inhibición de absorción del colesterol.

Los compuestos de Fórmula estructural I de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente por los ejemplos sintéticos que se muestran a continuación. Además, utilizando los procedimientos descritos en este documento, un especialista en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados en este documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no se han construido para formar el único género que se considera como la invención. Los Ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los especialistas en la técnica comprenderán fácilmente que

pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

Puede emplearse una diversidad de técnicas cromatográficas en la preparación de los compuestos. Estas técnicas incluyen, pero sin limitación:

- 5 Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) incluyendo fase normal, inversa y quiral; Cromatografía Líquida a Media Presión (MPLC), Cromatografía de Fluidos SuperCríticos; Cromatografía Preparativa de Capa Fina (CCF prep.); cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice o de fase inversa sobre gel de sílice; cromatografía de intercambio iónico; y cromatografía radial. Todas las temperaturas están en
10 grados Celsius a menos que se indique otra cosa.

Algunas abreviaturas usadas en este documento incluyen:

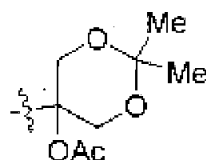
Ac	Acilo ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$)
Ac.	Acuoso
Bn	Bencilo
C.	Celsius
calc.	Calculado
DCM	diclorometano
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
equiv.	Equivalente(s)
El-EM	Electronebulización Iónica-Espectroscopía de Masas
EtOAc	Acetato de etilo
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
min	Minuto(s)
p.f.	Punto de fusión
EM	Espectro de masas
Prep.	Preparativa

t.a. (o ta)	Temperatura ambiente
sat.	Saturado
TBAI	yoduro de tetrabutilamonio
TBS	terc-butil dimetilsililo
TEA	Trietilamina
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Fina

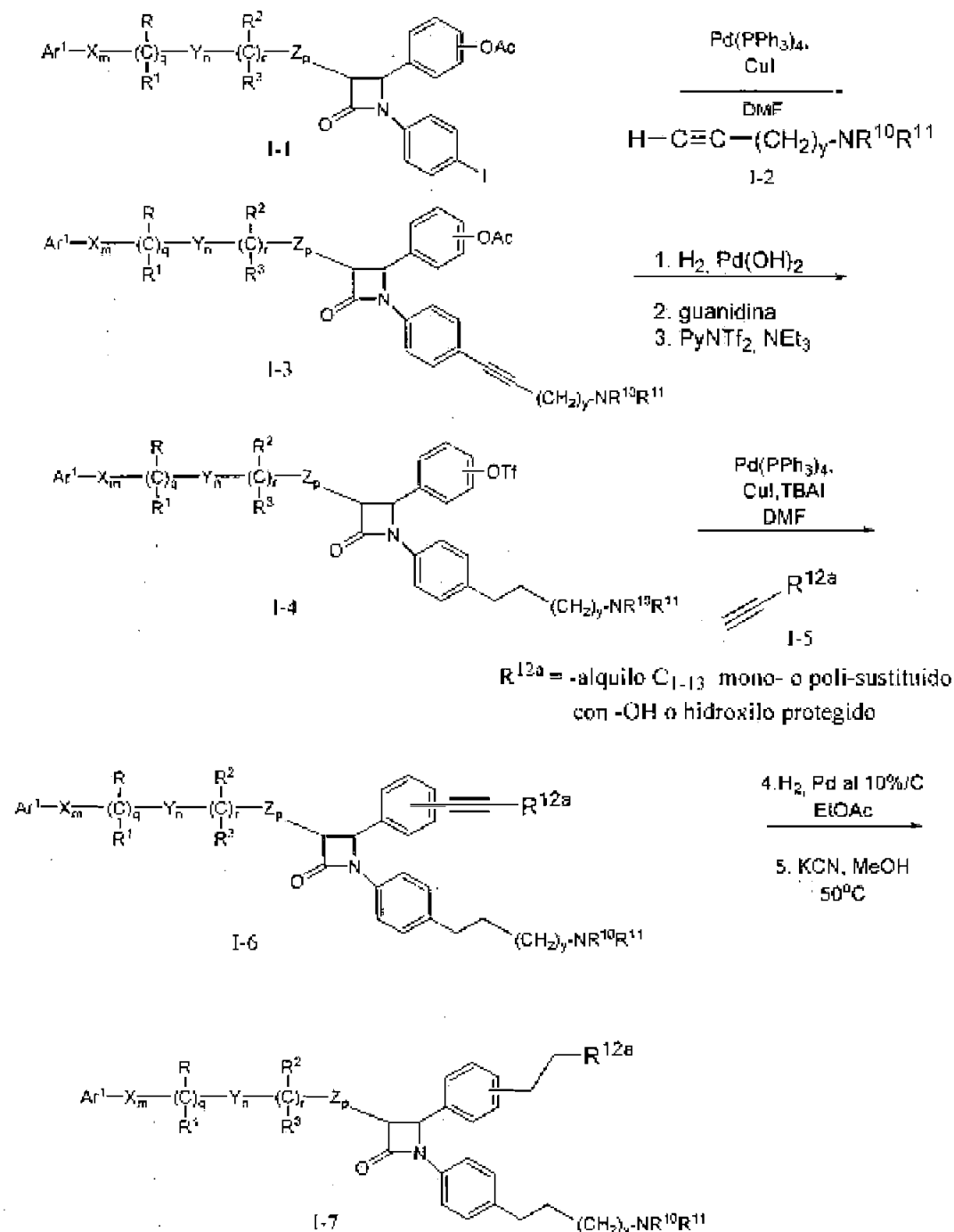
Los Esquemas generales que se muestran a continuación ilustran un procedimiento para la síntesis de compuestos de la presente invención. Todos los sustituyentes y variables (por ejemplo, R^1 , R^2 , Ar^1 , v, w, etc.) son como se han definido anteriormente en Fórmula I a menos que se indique otra cosa.

En el Esquema I, I-1 se trata con un alquino extremo de tipo I-2 en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como *tetraquistrifenilfosfina* paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o similar, y yoduro de cobre (I). La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, entre la temperatura ambiente y 100°C, durante un periodo de 6-48 h, y el producto es un alquino interno de fórmula estructural I-3. El alquino I-2 puede contener un átomo radiactivo tal como ^{35}S para proporcionar el aducto radiomarcado correspondiente después de la reacción con I-1. La conversión de I-3 en I-4 puede alcanzarse por hidrogenación del triple enlace en la posición R^9 , seguido de tratamiento con guanidina y trietilamina en metanol para retirar selectivamente el acetato fenólico; convirtiendo después el fenol en el triflato I-4 por tratamiento con bis(trifluorometilsulfonil)amino piridina en presencia de trietilamina o *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina en medio de diclorometano. La incorporación del grupo alquínil- R^{12a} se alcanza con acoplamiento asistido con paladio del triflato I-4 con el derivado de alquínil- R^{12a} I-5 protegido con hidroxil o sin proteger. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo (PG) incluyen, por ejemplo, bencilo, acetato, acetal o cualquier otro grupo protector de oxígeno adecuado, o combinaciones de los mismos, compatible con reacciones químicas anteriores o posteriores. Como

ejemplo, R^{12a} incluye, pero sin limitación, -alquil C_{1-6} -OBn y



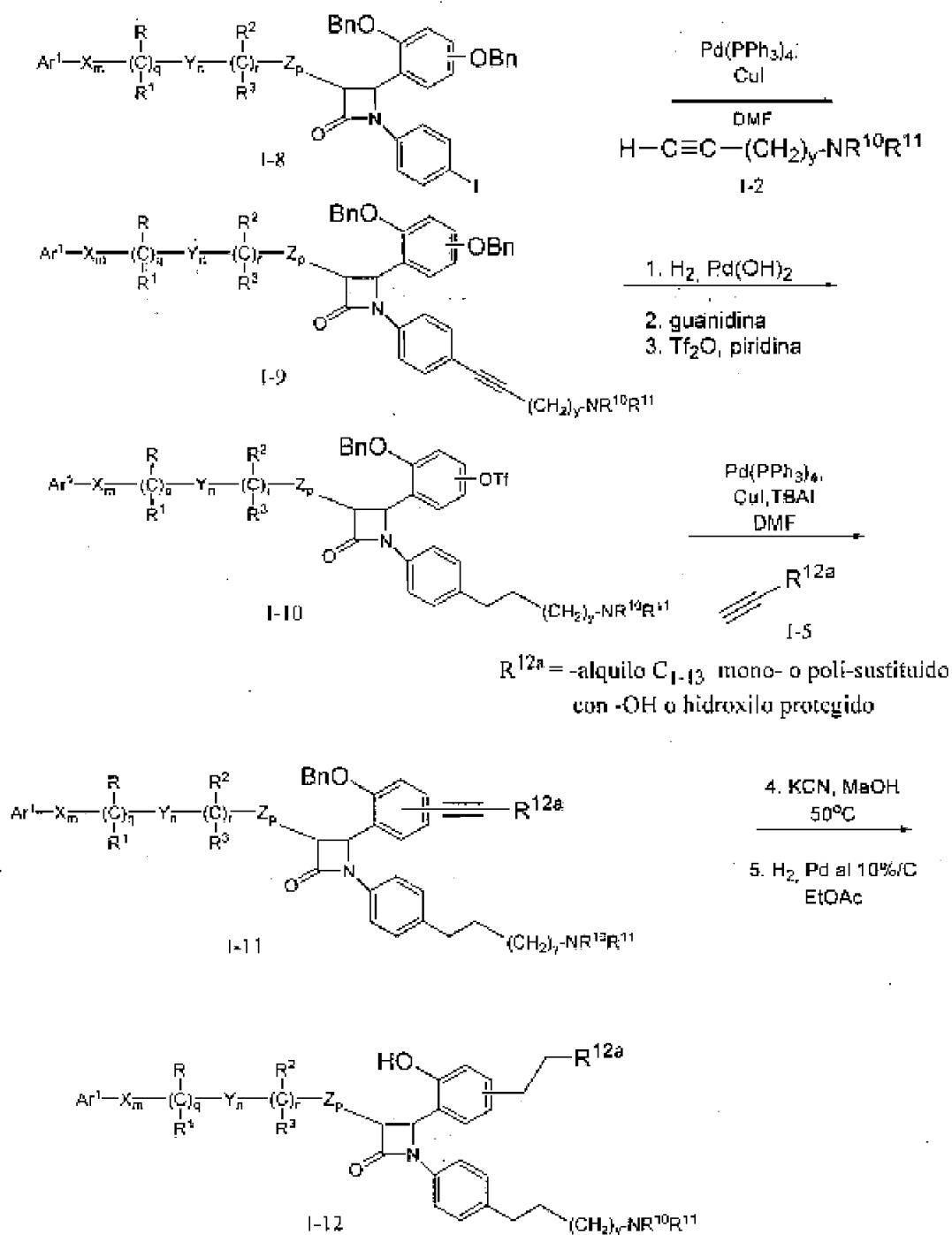
- 5 En este procedimiento, se trata I-4 con un alquini-R^{12a} de tipo I-5 en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como *tetraquistrifenilfosfina* paladio (0) y yoduro de cobre (I) con un iniciador tal como yoduro de tetrabutilamonio. La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, a 50°C, durante un periodo de 1 a 5 h, y el producto posee un alquini-R^{12a} de estructura I-6. La
- 10 hidrogenación del triple enlace se realiza junto con la retirada de cualquier grupo protector de bencilo contenido en R^{12a} por tratamiento con catalizador de paladio al 10% sobre carbono en atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como acetato de etilo haciéndolo reaccionar durante 15-24 horas para formar I-7. La hidrólisis o escisión de cualquier grupo protector de hidroxilo restante puede realizarse en este
- 15 momento, o pueden retirarse los grupos protectores no bencilicos antes de la etapa de hidrogenación. Por ejemplo, los dioles protegidos en forma de acetales que están contenidos en R^{12a} pueden retirarse por tratamiento con ácido acuoso. Cuando R^{12a} contiene uno o más grupos acetato, la desprotección con cianuro potásico en metanol calentado a 50°C durante 1-2 horas proporciona los grupos hidroxilo libres.

ESQUEMA I

La preparación de compuestos que poseen un grupo 2-hidroxifenilo en el producto final I-12 se presenta en el Esquema II. El intermedio bis(benciloxi) I-8

puede tratarse con un alquino extremo de tipo I-2 en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como *tetraquistrifenilfosfina* paladio (0) o [1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) o similar, y yoduro de cobre (I). La reacción se realiza normalmente en un disolvente orgánico inerte tal como DMF, 5 entre la temperatura ambiente y 100°C, durante un periodo de 6-48 h, y el producto es un alquino interno de fórmula estructural I-9. El alquino I-2 puede contener un átomo radiactivo tal como ^{35}S para proporcionar el aducto radiomarcado correspondiente después de la reacción con I-8. La conversión de I-9 en I-10 puede realizarse por hidrogenación del triple enlace, con hidrogenólisis selectiva 10 concomitante del éter bencílico que no está en la posición 2, seguido de conversión del fenol resultante en el triflato I-10 por tratamiento con anhídrido triflico (anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico) en presencia de piridina en medio de diclorometano. Las etapas restantes pueden realizarse como se ha descrito en el Esquema I.

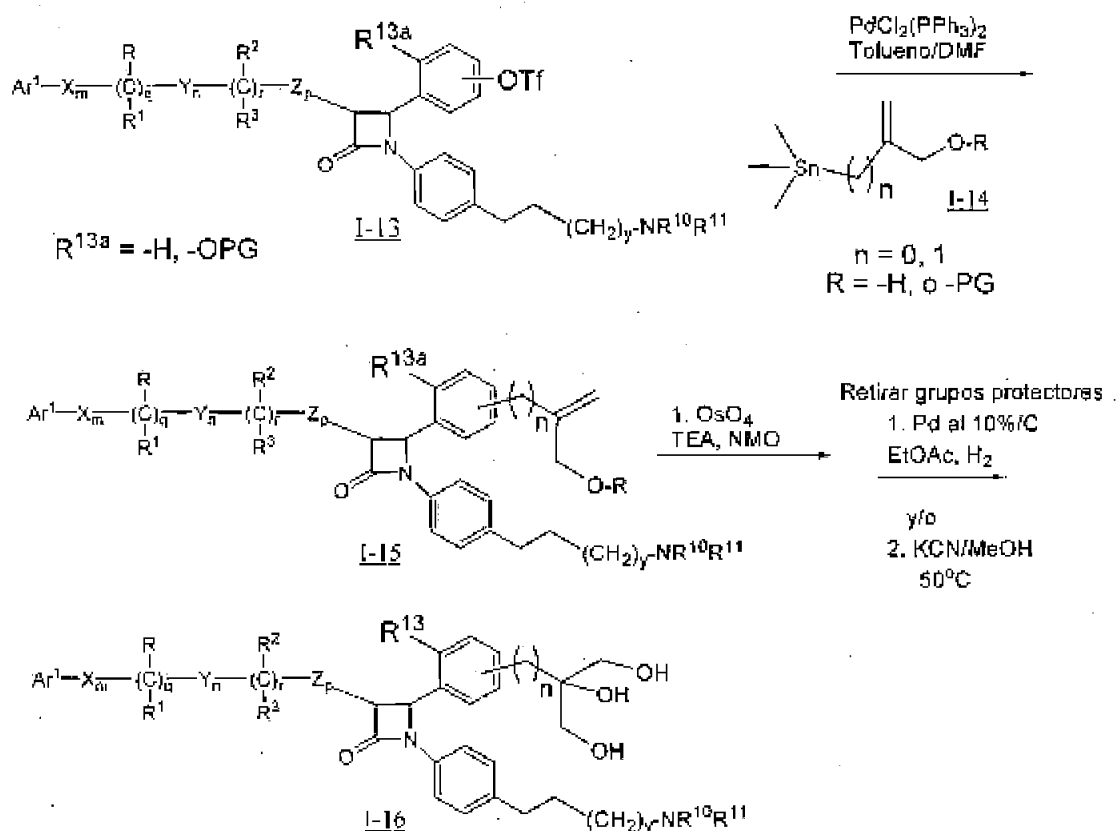
ESQUEMA II



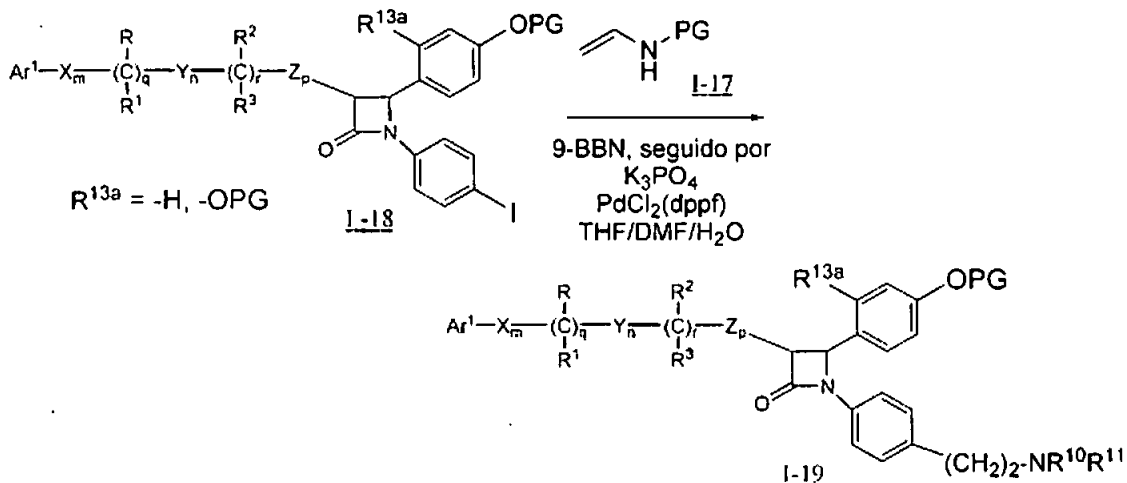
Como se muestra en el Esquema III, la incorporación del grupo trihidroxialquilo directamente en el anillo fenilo puede realizarse con acoplamiento

asistido con paladio de un intermedio tal como el triflato I-13 con un intermedio de alquenilestanilo, tal como I-14, $n = 0$. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte tal como DMF o tolueno con calentamiento durante un periodo de 1-24 h en presencia de un catalizador de paladio tal como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ o *tetraquistrifenilfosfina* paladio (0), proporcionando el producto I-15 ($n = 0$). La dihidroxilación de este intermedio de alquenilfenilo puede realizarse usando condiciones convencionales tales como OsO_4 (catalítico) con re-oxidante *N*-óxido de *N*-metilmorfolina en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente apropiado. La retirada de cualquier grupo protector, si está presente, por ejemplo grupos protectores de bencilo, puede realizarse por tratamiento con paladio al 10% sobre catalizador de carbono en atmósfera de hidrógeno en un disolvente tal como acetato de etilo durante 15-24 horas, proporcionando compuestos de fórmula I-16 ($n = 0$). Como alternativa, si el intermedio contiene grupos protectores tales como acetato, la desprotección para proporcionar los grupos hidroxilo libres puede realizarse como se ha descrito anteriormente usando KCN en MeOH. Los productos de fórmula I-15 y I-16 con un enlazador carbono al anillo fenilo ($n = 1$) pueden prepararse de forma similar siguiendo esta secuencia de reacciones usando el intermedio alquenilestanilo, I-14 en el que $n = 1$.

ESQUEMA III



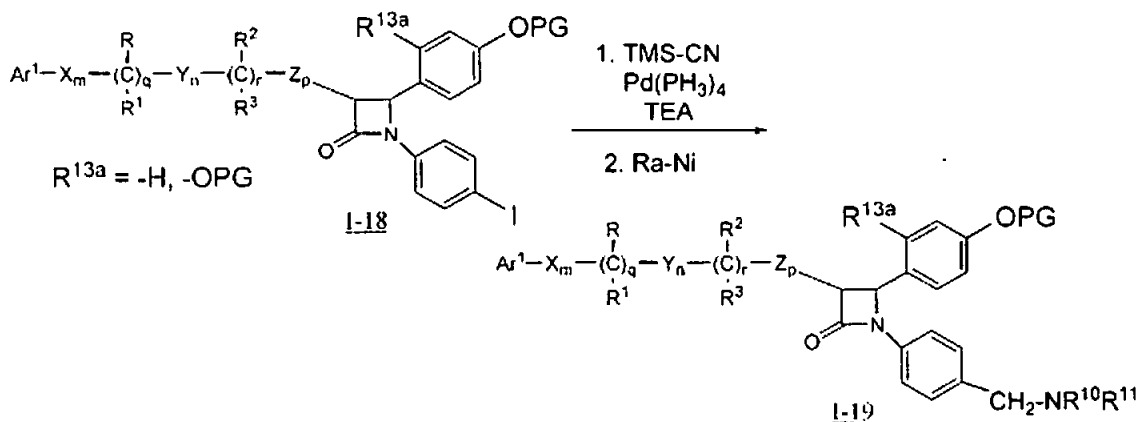
Como se muestra en el Esquema IV, los compuestos que contienen un enlazador 2-carbono con el grupo nitrógeno funcionalizado pueden obtenerse tratando el intermedio de alqueno I-17 con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) para formar el éster de alquilborato, que después del acoplamiento cruzado catalizado con paladio con el yoduro I-18 puede producir el intermedio I-19 que posee un grupo funcional de nitrógeno enlazado a 2-carbono. El intermedio I-19 puede desprotegerse y después convertirse en intermedios de nitrógeno funcionalizados usando los procedimientos que se describen en este documento y los conocidos en la técnica para la formación de sulfonamida, formación de carboxamida, etc. Los siguientes intermedios pueden convertirse después en compuestos de la presente invención usando procedimientos similares a los descritos anteriormente y en los Esquemas I, II y III.

ESQUEMA IV

- 5 Como se muestra en el Esquema V, de manera relacionada, los compuestos que contienen un enlazador carbono pueden obtenerse tratando el intermedio de yodo I-18 con reactivos capaces de realizar cianación de arilo tales como cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) y un catalizador de paladio, proporcionando intermedios de cianuro de arilo. Este intermedio ciano puede hidrogenarse en presencia de
- 10 catalizador de Níquel Raney para proporcionar el intermedio de aminometilo deseado I-19 con un grupo nitrógeno enlazado a carbono. Este intermedio puede convertirse después en intermedios de nitrógeno funcionalizado usando los procedimientos que se describen en este documento y los conocidos en la técnica para formación de sulfonamida, formación de carboxamida, etc. Puede realizarse
- 15 otra manipulación de los compuestos de fórmula I-19 mediante una secuencia similar a la descrita en los Esquemas I – III para preparar compuestos de Fórmula I.

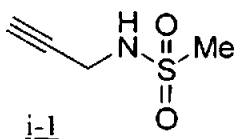
29

ESQUEMA V



Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no se han construido como limitación del alcance de la invención de modo alguno. Dentro de los siguientes ejemplos sintéticos, la referencia a un intermedio desde una etapa anterior es una referencia a un compuesto intermedio preparado en una etapa anterior dentro del mismo ejemplo, a menos que se indique otra cosa. Las siguientes designaciones se usan en los Ejemplos para ciertos intermedios usados repetitivamente:

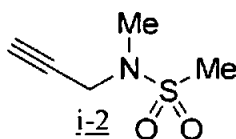
10 Preparación de *N*-prop-2-in-1-ilmetanosulfonamida (i-1):



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,40 ml, 18,1 mmol) a una solución agitada de propargilamina (1,00 g, 18,1 mmol) y dimetilaminopiridina (44,0 mg, 0,36 mmol) en piridina (10 ml) a 0°C. Después de un periodo de tiempo de aproximadamente 15 h, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título i-1. El compuesto i-1 bruto cristalizó después de un periodo de reposo y se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,92 (s a, 1H), 3,99 (dd, J = 2,3, 6,2 Hz, 2H),

3,11 (s, 3H), 2,70 (t a, $J = 2,3$ Hz).

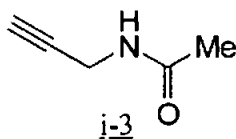
Preparación de *N*-Metil-*N*-prop-2-in-1-ilmetanosulfonamida (i-2):



5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,12 ml, 14,5 mmol) a una solución agitada de *N*-metilpropargilamina (1,22 ml, 14,5 mmol) y dimetilaminopiridina (35 mg, 0,30 mmol) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente. Después de un periodo de tiempo de aproximadamente 15 h, la mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó

10 (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (i-2), que se usó sin purificación adicional.

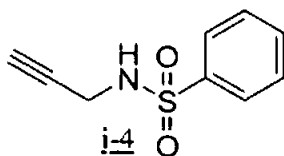
Preparación de *N*-prop-2-in-1-ilacetamida (i-3):



15 Se añadió cloruro de acetilo (0,52 ml, 7,3 mmol) a una solución agitada de propargilamina (0,5 ml, 7,3 mmol) y dimetilaminopiridina (18 mg, 0,14 mmol) en piridina (2,5 ml) a 0°C, y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica

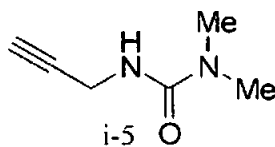
20 se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (i-3), que se usó sin purificación adicional.

Preparación de *N*-prop-2-in-1-ilbencenosulfonamida (i-4):



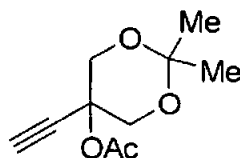
Se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,16 ml, 9,1 mmol) a una solución agitada de propargilamina (0,62 ml, 9,1 mmol) y dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmol) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de aproximadamente 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para formar el compuesto del título (i-4), que se usó sin purificación adicional.

Preparación de *N,N*-Dimetil-*N'*-prop-2-in-1-ilurea (i-5):



Se añadió cloruro de dimetilcarbamilato (0,84 ml, 9,1 mmol) a una solución agitada de propargilamina (0,62 ml, 9,1 mmol) y dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmol) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título (i-5), que se usó sin purificación adicional.

Preparación de acetato de 5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo (i-6):

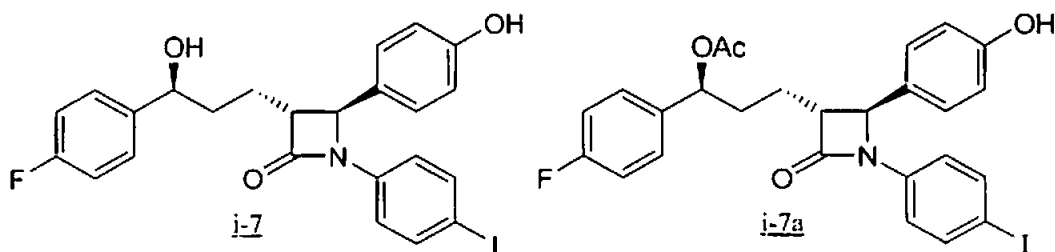


Un matraz seco de fondo redondo y de 250 ml se cargó con una solución 0,5 M de bromuro de etinilmagnesio en THF (115 ml, 57,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A la solución enfriada se le añadió lentamente una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-5-ona (5 g, 38,44 mmol) en 50 ml de THF seco. El baño de hielo se retiró y la mezcla de

reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el intermedio bruto.

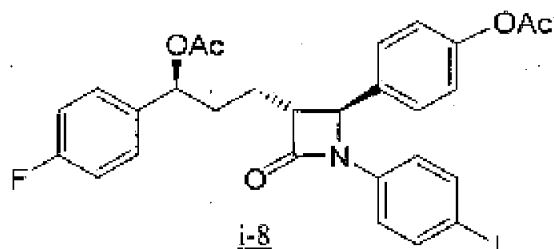
5 El intermedio bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) en atmósfera de nitrógeno. A la solución resultante se le añadieron simultáneamente mediante una jeringa anhídrido acético (4,34 ml, 46 mmol) y TEA (6,4 ml, 46 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió DMAP (0,56 g, 4,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, momento en el que la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl ac. 1 N (100 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un
10 embudo de decantación y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. (100 ml), agua (50 ml) y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título (i-6) que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,14 (d, J = 12,6, 2H) 4,07 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

El compuesto. (3*R*,4*S*)-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-(4-hidroxifenil)-1-(4-yodofenil)azetidin-2-ona (i-7) y (1-7a) se prepararon de acuerdo con
Burnett, D. S.; Caplen, M. A.; Domalski, M. S.; Browne, M. E.; Davis, H. R. Jr.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002), 12, 311. El compuesto i-8 es el
20 análogo protegido con dihidroxi de i-7, donde los grupos protectores son acetilo.



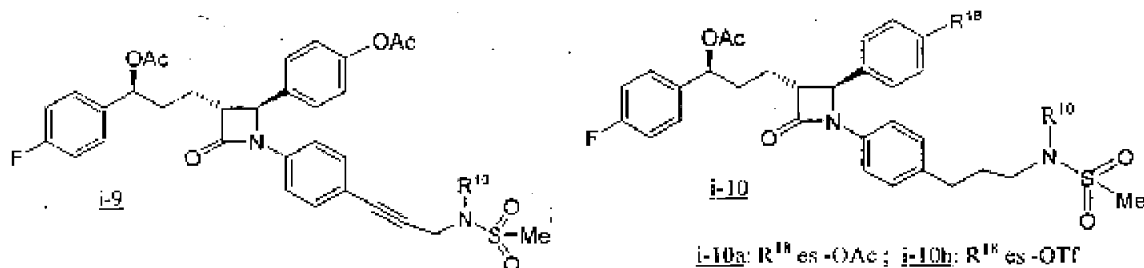
Preparación de acetato de 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-yodofenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenilo (i-8):
25

33

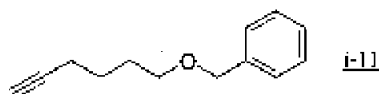


A una solución de acetato de (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2S,3R)-2-(4-hidroxifenil)-1-(4-yodofenil)-4-oxoazetidín-3-il]propilo (1-7a) (2 g, 3,58 mmol) (preparado de acuerdo con Burnett, D. S.; Caplen, M. A.; Domalski, M. S.; Browne, M. E.; Davis, H. R. Jr.; Clader, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2002), 12, 311) en CH_2Cl_2 (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadieron anhídrido acético (0,4 ml, 4,30 mmol), trietilamina (0,75 ml, 5,38 mmol) y DMAP. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas; (EtOAc al 0-100% /hexanos como eluyente), proporcionando el compuesto del título (i-8). m/z (ES) (M-OAc)⁺. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,57 (d, $J = 8,6$, 1H) 7,38-7,26 (m, 5H), 7,22 (d, $J = 7,1$ H, 2H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 3H), 5,74 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,10 (dt, $J = 2,3$, 7,8 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H).

Intermedios adicionales descritos en los Ejemplos:



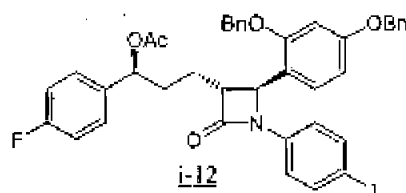
Preparación de [(hex-5-in-1-iloxi)metil]benceno o bencil hex-5-in-1-il éter (i-11):



A una solución de 5-hexín-1-ol (1,17 g, 11,88 mmol) en DMF anhidra (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones TBAI (0,87 g, 2,38 mmol) seguido de dispersión de NaH al 60% en aceite (0,55 g, 14,26 mmol) durante 0,5 h.

La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h, momento en el que se añadió bromuro de bencilo (2,44 g, 14,26 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, momento en el que la reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. (100 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con éter (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (75 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas (EtOAc al 0 - 60%/hexanos como eluyente), proporcionando el compuesto del título (i-11).

Acetato de (1*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2-[2,4-bis(benciloxi)fenil]-1-(4-yodofenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo (i-12) se preparó a partir de 2,4-bisbenciloxiacetaldehído y 4-yodoanilina usando procedimientos como los descritos en Vaccaro, W.D. y col., Bioorg. Med. Chem., vol. 6 (1998), 1429-1437.



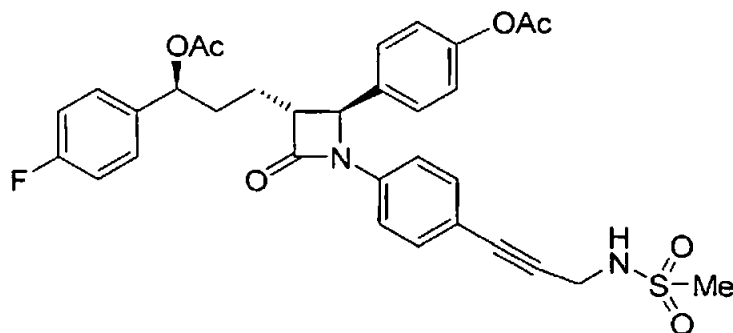
Los intermedios relacionados con los descritos anteriormente de sustitución y longitud de cadena variables pueden prepararse a partir de los materiales de partidas apropiados usando los procedimientos descritos anteriormente.

EJEMPLO 1

N-[3-(4-[(2*S*,3*R*)-2-[4-[3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil]fenil]-3-[(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-1-il]fenil)propil]metanosulfonamida (compuesto de la Tabla 2 en la que y es 1 y R^{10} es -H)

Etapas A: Preparación de acetato de 4-[(2*S*, 3*R*)-3-[(3*S*)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-[3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il]fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenilo (i-9 donde R^{10} es -H)

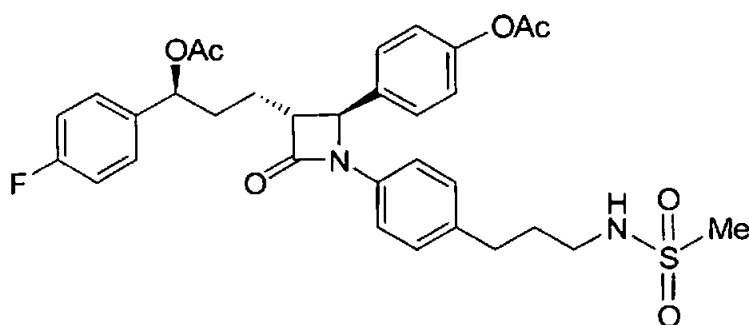
35



Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,27 g, 1,68 mmol) y yoduro de cobre (I) (632 mg, 3,32 mmol) a una solución de i-8 (10,0 g, 16,6 mmol) y i-1 (3,34 g, 25,0 mmol) en trietilamina (16,2 ml, 116,34 mmol) y DMF (150 ml). La
 5 mezcla de reacción se saturó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre 400 ml de EtOAc y 250 ml de agua. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas; (EtOAc al 0 -
 10 100%/hexanos como eluyente) proporcionó el compuesto del título. *m/z* (ES) 629 (M+Na)⁺, 547 (M-OAc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 6,5, 8,6 Hz, 1H), 5,72 (t, 6,6 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 4,15 (dd solapado, *J* = 7,1, 11 Hz, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H),
 15 3,09-3,04 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,58 (t, 7,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s solapado, 3H), 2,09- 2,03 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4H).

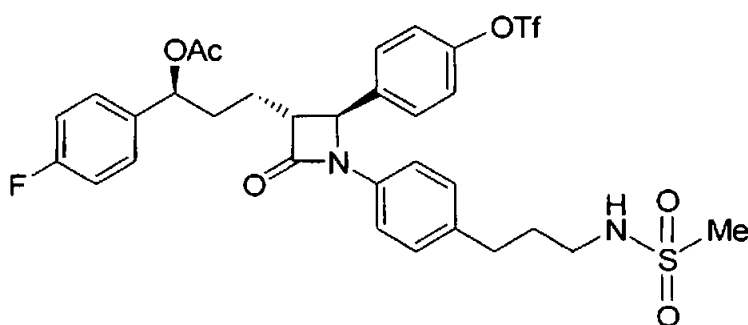
Etapas B: Preparación de acetato de 4-[(2*S*, 3*R*)-3-[(3*S*)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-2-il]fenilo (i-10a donde R¹⁰ es -H)

36



Una mezcla del intermedio de la Etapa A (8,5 g, 14 mmol) y paladio al 10% sobre carbono activado (2,2 g) en etanol (100 ml) y EtOAc (150 ml) se hidrogenó a presión atmosférica. Después de 15 h, la mezcla de reacción se filtró a través de
 5 MgSO_4 y un adyuvante de filtro y el catalizador filtrado se lavó varias veces con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. m/z (ES) 663 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 551 ($\text{M}-\text{OAc}$)⁺.

Etapa C: Preparación de acetato de (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R,4S)-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-2-oxo-4-(4-{[(trifluorometil)-sulfonil]oxi}fenil)azetidin-3-il]propilo (i-10a donde R^{10} es -H)

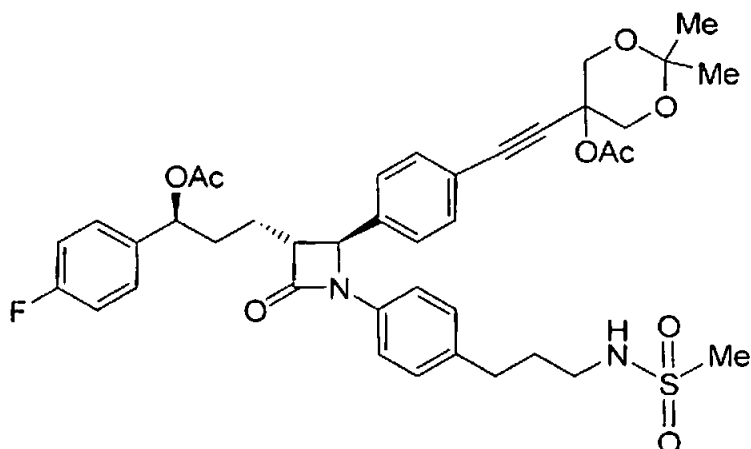


Se añadió clorhidrato de guanidina (1,34 g, 13,93 mmol) a una mezcla del intermedio de la Etapa B, (8,5 g, 13,93 mmol) y trietilamina (1,95 ml, 13,93 mmol) en metanol (150 ml). Después de 3 h, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml)/agua (100 ml) y HCl ac. 2 N. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite transparente.

El intermedio bruto se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) y a la solución

se le añadieron (*bis*(trifluorometilsulfonil)aminopiridina (8,14 g, 13,93 mmol), trietilamina (1,95 ml, 13,93 mmol) y DMAP (~100 mg, catalítico). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con HCl ac. 1 N y la fase orgánica se separó. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas (EtOAc al 0 - 100%/hexanos como eluyente) proporcionó el compuesto del título. *m/z* (ES) 723 (M+Na)⁺, 641 (M-OAc)⁺.

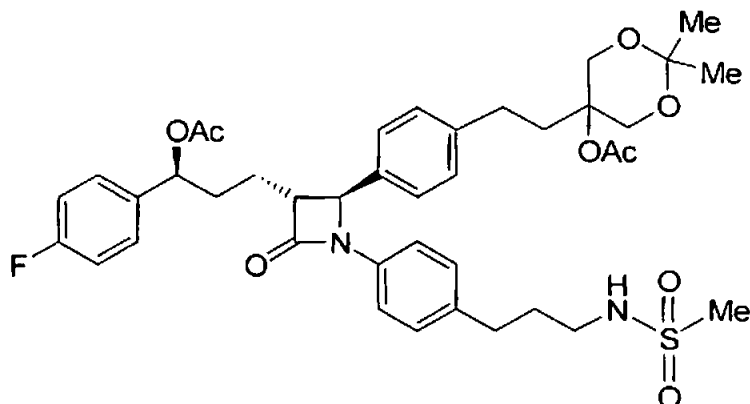
Etapas D: Preparación de acetato de (1*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-{[5-(acetiloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]etil}fenil)-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo:



A un matraz de 250 ml secado al horno se le añadieron CuI (300 mg, 1,44 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 1,58 g, 4,28 mmol). El matraz cargado se puso en atmósfera de nitrógeno y al matraz se le añadió una solución del intermedio de la Etapa C, (3,5 g, 4,28 mmol) en 30 ml de DMF anhidra. A la mezcla se le añadió una solución de acetato de 5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo (i-6) (1,70 g, 8,56 mmol) en DMF (20 ml). Después, el matraz se equipó con un condensador y la mezcla se evacuó y se puso en atmósfera de nitrógeno varias veces para desgasificar el disolvente. Después, a la reacción se le añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (3,32 g, 3 mmol) seguido de TEA (4,2 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 2 horas, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió de color pardo oscuro. La reacción se retiró del baño de calentamiento, se

enfrió y se repartió con EtOAc (250 ml) y HCl ac. 1 N (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas; (EtOAc al 0 - 100%/hexanos como eluyente), proporcionando el compuesto del título. m/z (ES) 689 (M-OAc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,70 (t ap., 6,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 1H), 3,02 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,60 (t, 7,4 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,78 (t, J = 7,6, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

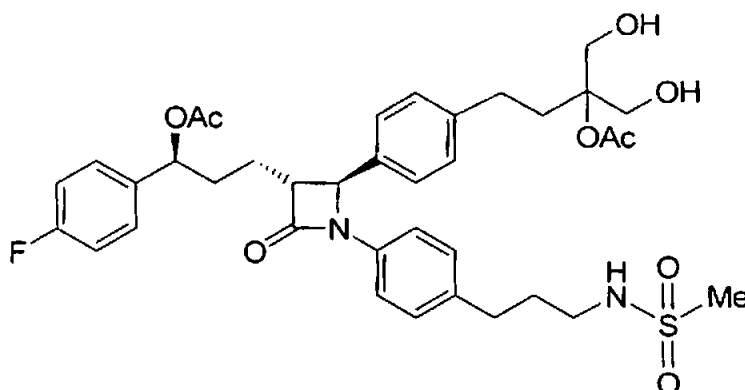
10 Etapa E: Preparación de acetato de (1S)-3-[(2S,3R)-2-(4-{2-[5-(acetiloxi)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il]etil}fenil)-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo:



Un matraz de fondo redondo se cargó con Pd al 10%-C (500 mg) y 300 mg de Pd(OH)₂ al 20%-C. Se añadió EtOAc (~2 ml) para cubrir la mezcla del catalizador sólido. A esta mezcla se le añadió una solución del intermedio de la Etapa D (1,5 g, 2,0 mmol) en etanol (40 ml) y acetato de etilo (2 ml). La suspensión resultante se puso en atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 1 h. Los catalizadores se filtraron, los sólidos se lavaron con etanol y el disolvente se retiró al vacío para obtener el intermedio parcialmente hidrogenado. El procedimiento de reacción se repitió como antes. Un matraz de fondo redondo se cargó con Pd al 10%-C (500 mg) y 300 mg de Pd(OH)₂ al 20%-C. Se añadió EtOAc (~2 ml) para cubrir la mezcla del catalizador sólido. A esta mezcla se le añadió una solución del intermedio de antes en etanol (40 ml) y acetato de etilo (2 ml). La suspensión

resultante se puso en atmósfera de hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 2 horas. El catalizador se filtró a través de un adyuvante de filtro y MgSO_4 y se lavó con EtOH/EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. m/z (ES) 692 (M-OAc)⁺. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 7,31-7,24 (m, 6H), 7,21-7,17 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 3H), 5,72 (t ap., 6,7 Hz, 1H) 4,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,20 (t ap., $J = 6,5$, 1H), 4,02 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 3,13 (c, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,06 (dt, $J = 2,2, 7,6$ Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,60 (c ap., 7,4 Hz, 4H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,83-1,90 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

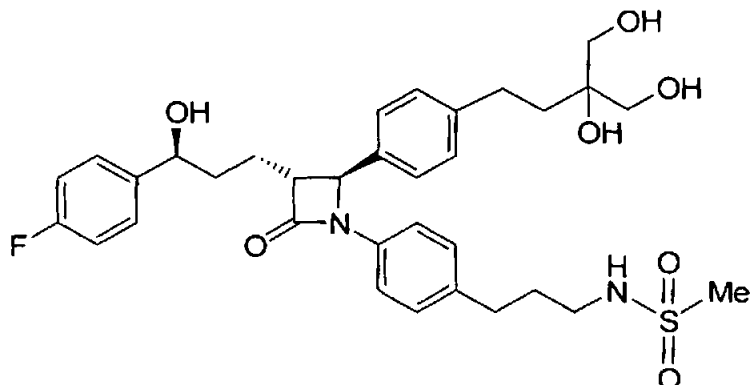
10 Etapa F: Preparación de acetato de 3-{4-[(2S,3R)-3-{(3S)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidín-2-il]fenil}-1,1-bis(hidroximetil)propilo



A una solución del intermedio de la etapa E (1,5 g, 2 mmol) en THF/agua (16 ml/4 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 100 ml tolueno y el agua se retiró al vacío con una temperatura del baño de agua de 40°C. El residuo se trató dos veces con 100 ml de tolueno seguido de retirada azeotrópica del agua. El disolvente se retiró completamente al vacío. El producto bruto se purificó por MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas (EtOAc al 50 - 100%/hexanos como eluyente). Las fracciones mixtas también se aislaron y se purificaron adicionalmente por TLC prep. eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5). Las fracciones purificadas se combinaron, proporcionando el compuesto del título. m/z (ES) 653 (M-OAc)⁺.

20 Etapa G: Preparación de N-[3-(4-{(2S,3R)-2-[4-[3,4-dihidroxi-3-

(hidroximetil)butilfenil)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)propil]metanosulfonamida



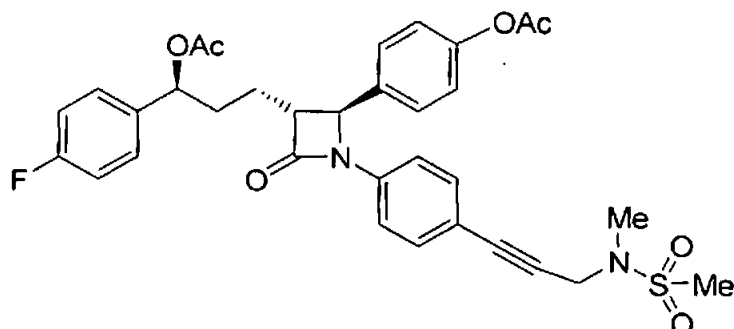
A una solución del intermedio de la Etapa F, (1,05 g, 1,47 mmol) en metanol
 5 (2,5 ml) se le añadió cianuro potásico (100 mg, 1,58 mmol) y la solución resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó por una placa de TLC preparativa eluyendo con metanol/diclorometano (10/90), proporcionando el compuesto del título. Este producto se purificó adicionalmente por
 10 MPLC (columna de sílice) con un gradiente de elución por etapas; (EtOH al 5 - 10%/EtOAc como eluyente), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. m/z (ES) 611 ($M-OAc$)⁺ y 651 ($M+Na$)⁺ 1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 7,35-7,31 (m, 2H), 7,28-7,234 (m, 4H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,03 (t ap., $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,79 (d a, $J = 2,1$ Hz, 1H), 4,60 (dd a, $J = 5,1, 6,60$ Hz, 1H), 3,53 (s, 4H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,73-
 15 2,67 (m, 2H), 2,61 (t, 7,6 Hz, 2H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,81-1,73 (m, 3H).

EJEMPLO 2:

N-[3-(4-((2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-[4-(6-hidroxi-hexil)fenil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)propil]-N-metilmétanosulfonamida (compuesto de la Tabla 1
 20 donde x es 4, y es 1 y R^{10} es Me)

Etapa A: Preparación de acetato de 4-[3-(4-((2S, 3R)-3-[(3S)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-[3-[metil(metilsulfonil)amino]prop-1-in-1-il}fenil)-4-oxoazetidin-2-il}fenilo (i-9 donde R^{10} es $-CH_3$)

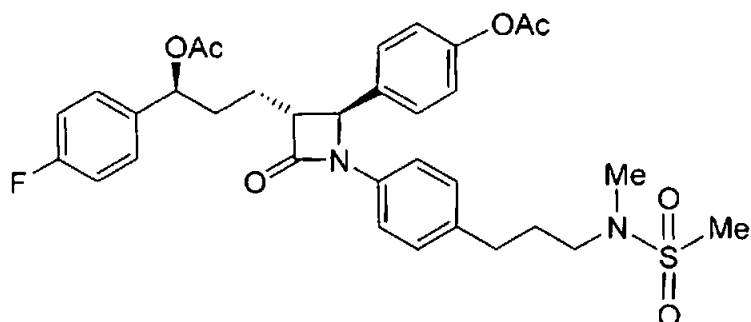
41



Se añadieron diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg, 0,050 mmol) y yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol) a una solución de i-8 (0,15 g, 0,25 mmol) y i-2 (44 mg, 0,30 mmol) en trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) y DMF (1,3 ml). La mezcla de reacción se saturó con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 h, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución; EtOAc al 20%-35%/hexanos como eluyente) proporcionó el compuesto del título m/z (ES) 561 (M-OAc)⁺. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 6,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,5, 8,6$ Hz, 1H), 5,72 (t, 6,6 Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 7,1, 11$ Hz, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,60 (t, 7,4 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,07 (s solapado, 3H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4H).

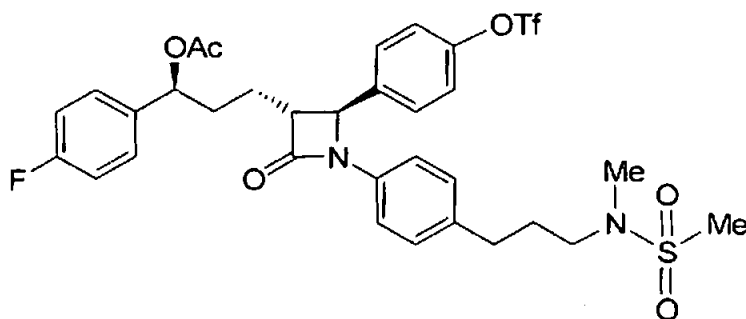
Etapas B: Preparación de acetato de 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(3*S*)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-{3-[metil(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidina-2-il]fenilo (i-10a donde R^{10} es CH_3)

42



Una mezcla del intermedio de la Etapa A (805 mg, 1,30 mmol) e hidróxido de paladio (150 mg de 20% en peso sobre carbono activado) en EtOAc (25 ml) se hidrogenó a presión atmosférica. Después de 8 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de adyuvante de filtro eluyendo copiosamente con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título. m/z (ES) 565 (M-OAc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 5,4, 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,5, 8,6 Hz, 1H), 5,72 (t, 7,1 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,10 (dt, J = 2,4, 7,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (s solapado, 3H), 2,09- 2,03 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 4H).

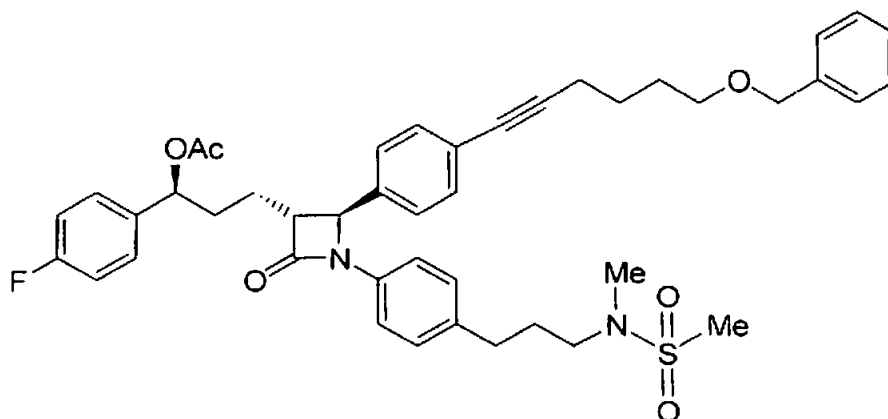
Etapa C: Preparación de acetato de (1S)-1-(4-fluorofenil)-3-[(3R,4S)-1-(4-{3-[metil(metilsulfonil)-amino]propil}fenil)-2-oxo-4-(4-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}fenil)azetidín-3-il]propilo (i-10b donde R¹⁰ = CH₃)



Se añadió guanidina (13 mg, 0,13 mmol) a una mezcla del intermedio de la Etapa B (82 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (18 μ l, 0,13 mmol) en metanol (2 ml). Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso

saturado y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite transparente que se disolvió en CH_2Cl_2 (1,5 ml). A la solución anterior se le añadieron sucesivamente trietilamina (24 ml, 0,17 mmol), DMAP (2,0 mg, 0,016 mmol) y *bis*(trifluorometilsulfonil)amino)piridina (77 mg, 0,13 mmol). Después de 3 h, la reacción se interrumpió con HCl ac. 0,5 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de elución; EtOAc al 35%-40%/hexanos como eluyente) proporcionó el compuesto del título. *m/z* (ES) 655 (M-OAc)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,72 (t, 6,6 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 3,14 (dt, J = 2,6, 6,6 Hz, 2H), 3,08 (dt, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,61 (t, 7,7 Hz, 2H), 2,08 (s solapado, 3H), 2,09- 2,04 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 4H).

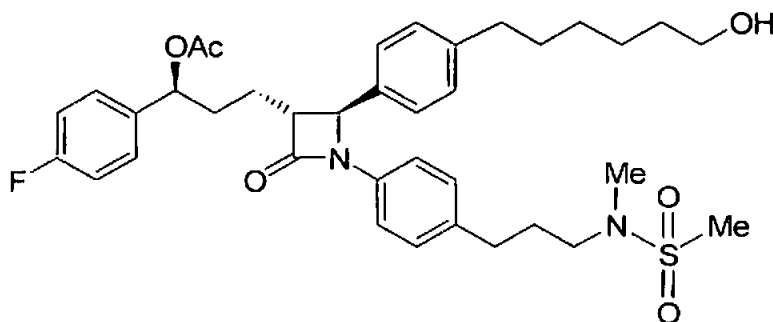
Etapa D: Preparación de acetato de (1S)-3-[(2S,3R)-2-{4-[6-(benciloxi)hex-1-in-1-il]fenil}-1-(4-{3-[metil(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo



El compuesto del título se preparó a partir de la etapa intermedia C y bencil hex-5-in-1-il éter (i-11) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa D. El producto bruto se purificó por una placa de TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo/hexanos (65/35), proporcionando el compuesto del título. *m/z* (ES) 693 (M-OAc)⁺.

OAc)⁺.

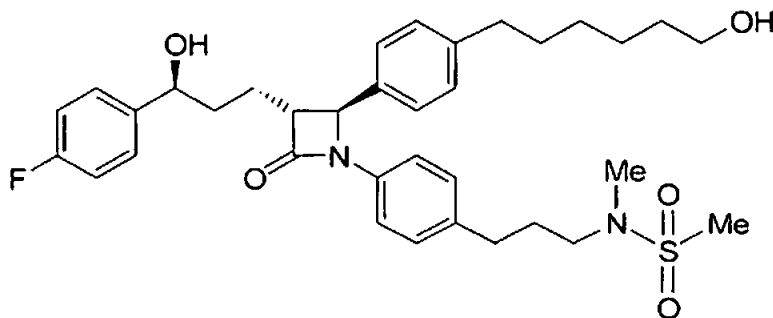
Etapa E: Preparación de acetato de (1S)-3-[(2S,3R)-2-[4-[6-(benciloxi)hexil]fenil]-1-(4-{3-[metil(metilsulfonyl)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo



5

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa D de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa B. El producto bruto se purificó por placas de TLC preparativa eluyendo con EtOAc/hexanos (80/20), proporcionando el compuesto del título m/z (ES) 607 (M-OAc)⁺.

10 Etapa F: Preparación de N-[3-(4-{(2S,3R)-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-[4-(6-hidroxihexil)fenil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)propil]-N-metilmetanosulfonamida



15 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa F. El producto bruto se purificó con una placa de TLC preparativa eluyendo con EtOAc/hexanos (90/10), proporcionando el compuesto del título. m/z (ES) 607 (M-OAc)⁺, 625 (M+H)⁺ y 647 (M+Na)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,35-7,30 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 4,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,60 (t a, J = 6,8 Hz, 1H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08-3,02 (m, 1H), 3,02 (t, J =

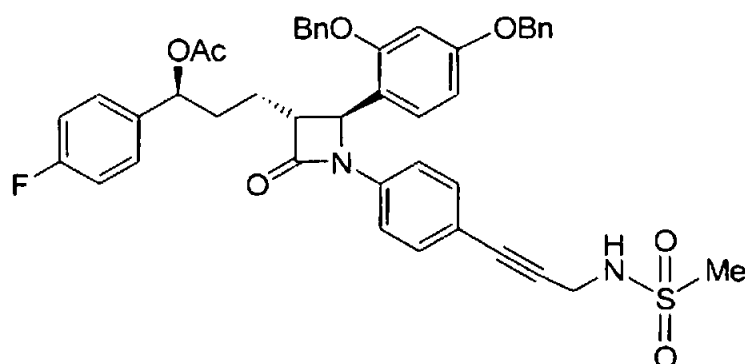
20

6,9 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,78 (p, $J = 7$ Hz, 2H), 1,62 (p ap., $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,40-1,32 (m, 2H).

EJEMPLO 3

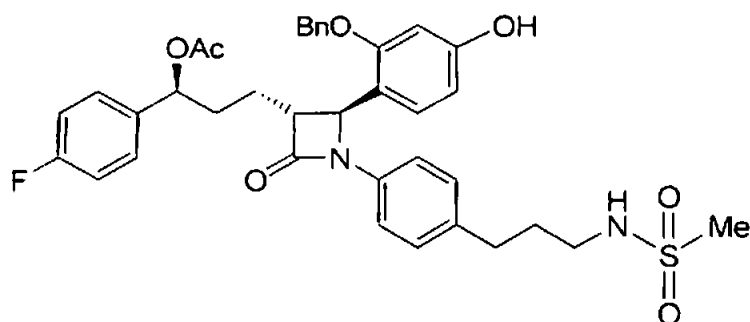
5 *N*-[3-(4-{(2*S*,3*R*)-2-[4-[3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-hidroxifenil]-3-{(3*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)propil]metanosulfonamida
(compuesto de la Tabla 3 en la que y es 1, R^{13} es OH y R^{10} es H)

10 Etapa A: Preparación de acetato de (1*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2-[2,4-*bis*(benciloxi)fenil]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]prop-1-*in*-1-il}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo



El compuesto del título se preparó a partir de i-12 y i-1 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa A. m/z (ES) 701 (M-OAc)⁺.

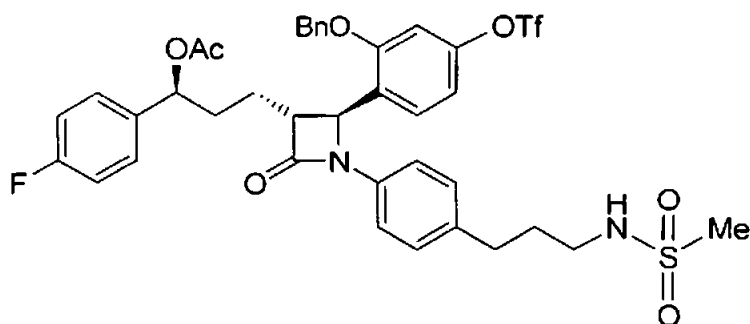
15 Etapa B: Preparación de acetato de (1*S*)-3-[(2*S*,3*R*)-2-[2-(benciloxi)-4-hidroxifenil]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo



El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la Etapa A de

acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa B y se usó sin purificación adicional. m/z (ES) 615 (M-OAc)⁺.

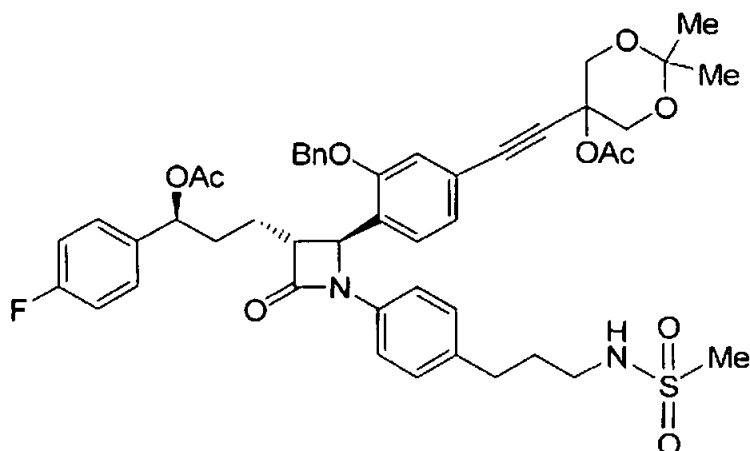
Etapa C: Preparación de acetato de (1S)-3-[(2S,3R)-2-(2-(benciloxi)-4-
 5 {[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}fenil)-1-(4-{3-
 [(metilsulfonyl)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-
 fluorofenil)propilo



A una solución de 110 mg (0,163 mmol) del intermedio de la etapa B en cloruro de metileno (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadieron
 10 simultáneamente mediante una jeringa piridina (0,015 ml, 0,18 mmol) y anhídrido
 triflico (0,031 ml, 0,18 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a
 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se
 purificó por TLC prep. (EtOAc/hexanos como eluyente), proporcionando el
 compuesto del título. m/z (ES) 807 (M+H)⁺, 747 (M-OAc)⁺.

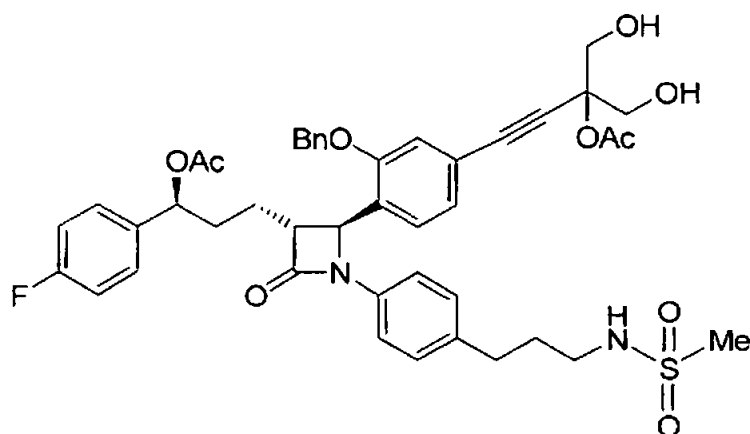
15 Etapa D: Preparación de acetato de (1S)-3-[(2S,3R)-2-[4-{[5-(acetiloxi)-2,2-
 dimetil-1,3-dioxan-5-il]etil}fenil]-2-(benciloxi)fenil]-1-(4-{3-
 [(metilsulfonyl)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-3-il]-1-(4-fluorofenil)propilo

47



El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa C y acetato de 5-etinil-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo (i-6) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa D. La purificación del producto bruto por TLC prep. (EtOAc/hexanos como eluyente) dio el compuesto del título. m/z (ES) 795 (M-OAc)⁺.

Etapa E: Preparación de acetato de 3-[4-[(2S,3R)-3-[(3S)-3-(acetiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil]-1-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]propil}fenil)-4-oxoazetidin-2-il]-3-(benciloxi)fenil]-1,1-bis(hidroximetil)prop-2-in-1-il]

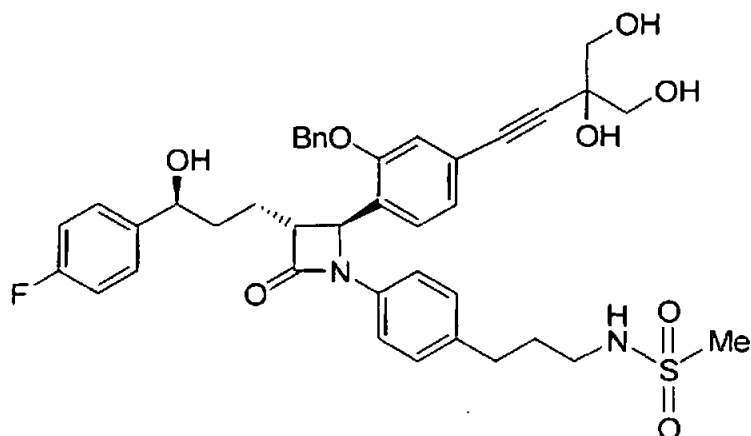


El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa D, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa F. m/z (ES) 755 (M-OAc)⁺.

Etapa F: Preparación de N-[3-(4-{(2S,3R)-2-[2-(benciloxi)-4-[3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)but-1-in-1-il]fenil}-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)propil]metanosulfonamida

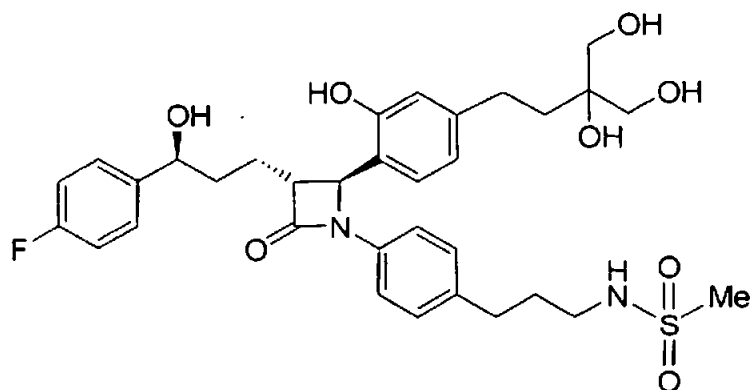
10

48



El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa G. m/z (ES) 753 ($M+Na$)⁺, 714 ($M-OH$)⁺.

5 Etapa G: Preparación de N-[3-(4-[(2S,3R)-2-{4-[3,4-dihidroxi-3-(hidroximetil)butil]-2-hidroxifenil}-3-[(3S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-4-oxoazetidin-1-il}fenil)propil]metanosulfonamida



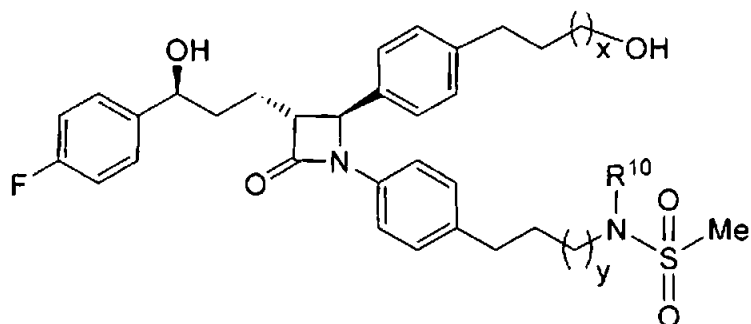
10 El compuesto del título se preparó a partir del intermedio de la etapa F de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa E. m/z (ES) 667 ($M+Na$)⁺, 645 ($M+H$)⁺, 627 ($M-OH$)⁺. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 4,68 (d a, J = 2,3 Hz, 1H), 4,59 (t ap., J = 6,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 4H), 3,10-3,02 (m, 1H), 3,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,97-1,84 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 3H).

15

Empleando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-3, se prepararon los siguientes compuestos de la Tabla 1 a partir de los materiales de partida apropiados:

5

TABLA 1

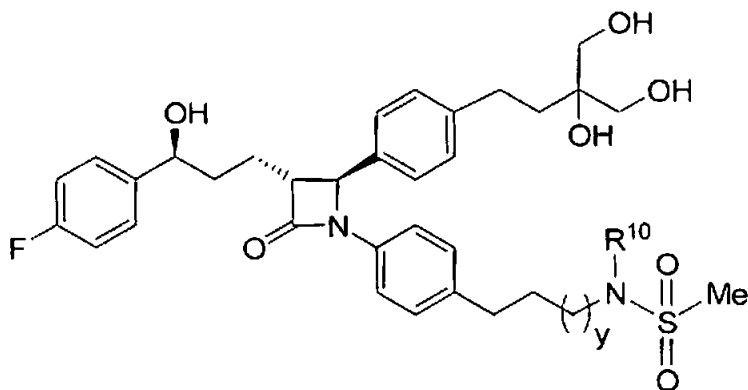


Ejemplo N°	x	y	R ¹⁰	m/z (ES)
4	3	1	Me	633 (M+Na) ⁺ , 593(M-OH) ⁺
5	4	1	H	611 (M+H) ⁺ , 593 (M-OH) ⁺
6	1	1	H	569 (M+H) ⁺ , 551(M-OH) ⁺
7	2	1	H	565 (M-H) ⁺
8	3	4	H	621 (MH-H ₂ O) ⁺
9	4	4	H	635 (MH-H ₂ O) ⁺
10	1	4	H	593 (MH-H ₂ O) ⁺
11	2	4	H	607 (MH-H ₂ O) ⁺
12	2	2	H	579 (MH-H ₂ O) ⁺
13	3	2	H	593 (MH-H ₂ O) ⁺
14	4	2	H	607 (MH-H ₂ O) ⁺
15	2	3	H	593 (MH-H ₂ O) ⁺
16	3	3	H	607 (MH-H ₂ O) ⁺
17	4	3	H	621 (MH-H ₂ O) ⁺

18	1	2	H	565 (MH-H ₂ O) ⁺
19	1	3	H	579 (MH-H ₂ O) ⁺

Empleando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-3, se prepararon los siguientes compuestos de la Tabla 2 a partir de los materiales de partida apropiados:

5

TABLA 2

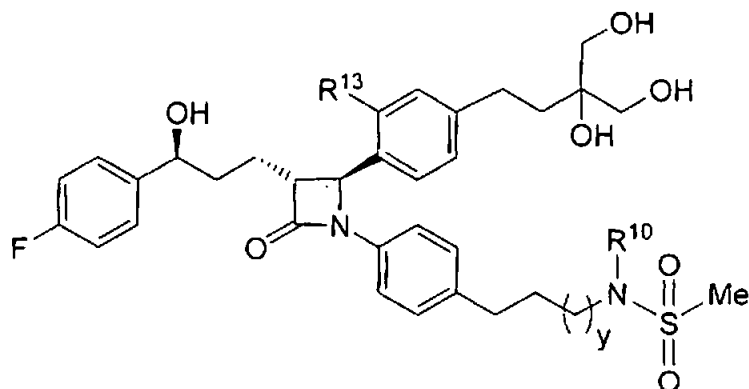
Ejemplo N°	y	R¹⁰	m/z (ES)
20	2	H	625(MH-H ₂ O) ⁺
21	3	H	639 (MH-H ₂ O) ⁺
22	4	H	653 (MH-H ₂ O) ⁺

Empleando procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-3, pueden prepararse los siguientes compuestos en la Tabla 3 a partir de los materiales de partida apropiados:

10

TABLA 3

51



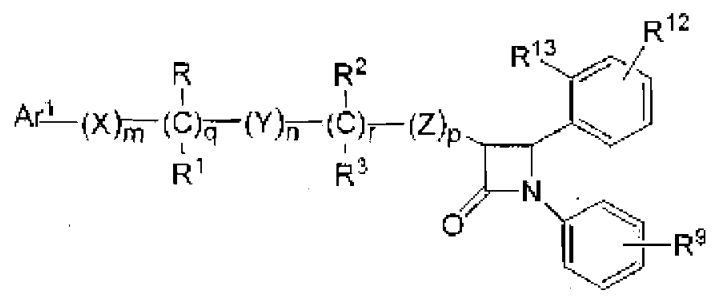
Ejemplo Nº	y	R ¹³	R ¹⁰
23	2	OH	H
24	3	OH	H
25	4	OH	H
26	2	OH	Me
27	3	OH	Me
28	4	OH	Me

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado haciendo referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los especialistas en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y sustituciones de ellas sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, pueden aplicarse dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares que se han establecido anteriormente en este documento como consecuencia de variaciones en la sensibilidad del mamífero que se trate para cualquiera de las indicaciones de los agentes activos usados en la presente invención como se ha indicado anteriormente. De igual forma, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con, y dependiendo de, el compuesto particular seleccionado o de si están presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación empleada, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención. Se apreciará, por lo tanto, que la invención se define por el alcance de las

reivindicaciones que se muestran a continuación, y tales reivindicaciones se interpretan en el sentido más amplio que sea razonable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural I



- 5 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, donde
 Ar^1 se selecciona entre el grupo constituido por arilo y arilo R^4 -sustituido;
 X , Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por $-CH_2-$, $-CH(\text{alquilo } C_{1-6})-$ y $-C(\text{alquilo } C_{1-6})_2-$;
 R se selecciona entre el grupo constituido por $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$,
 10 $-O(CO)NR^6R^7$, un resto azúcar, un resto diazúcar, un resto triazúcar y un resto tetraazúcar;
 R^1 se selecciona entre el grupo constituido por $-H$, $-alquilo C_{1-6}$ y arilo, o R y R^1 juntos son oxo;
 R^2 se selecciona entre el grupo constituido por $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^6$ y $-O(CO)NR^6R^7$;
 15 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por $-H$, $-alquilo C_{1-6}$ y arilo, o R^2 y R^3 juntos son oxo;
 cada uno de q y r es un número entero seleccionado independientemente entre 0 y 1 con la condición de que al menos uno de q y r es 1;
 20 cada uno de m , n y p es un número entero seleccionado independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; con la condición de que la suma de m , n , p , q y r es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y con la condición de que cuando p es 0 y r es 1, entonces la suma de m , q y n es 1, 2, 3, 4, o 5;
 t es un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;
 25 R^4 son 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre el grupo constituido por:

$-\text{OR}^5$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -alquil C_{1-5} - OR^5 , $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^5$,

$-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{O}$ -alquil C_{1-10} - COOR^5 , $-\text{O}$ -alquil C_{1-10} - CONR^5R^6 y fluoro;

5 R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-6}$, arilo y $-\text{alquilo C}_{1-6}$ aril-sustituido;

R^8 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{alquilo C}_{1-6}$, arilo y $-\text{alquilo C}_{1-6}$ aril-sustituido;

10 R^9 se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_y-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{C}=\text{C}-(\text{CH}_2)_y-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ y $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

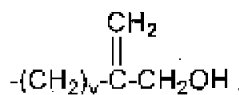
w es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8; y

y es un número entero seleccionado entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6; y

R^{10} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{H}$ y $-\text{alquilo C}_{1-3}$;

15 R^{11} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{H}$, $-\text{alquilo C}_{1-3}$, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-3} , $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-3} y $-\text{SO}_2$ -fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{alquilo C}_{1-15}$ mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CH}$ -alquilo C_{1-13} mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}$ -alquilo C_{1-13} mono- o poli-sustituido con $-\text{OH}$, y



20 v es un número entero seleccionado entre 0 y 1; y

R^{13} se selecciona entre el grupo constituido por $-\text{H}$ y $-\text{OH}$.

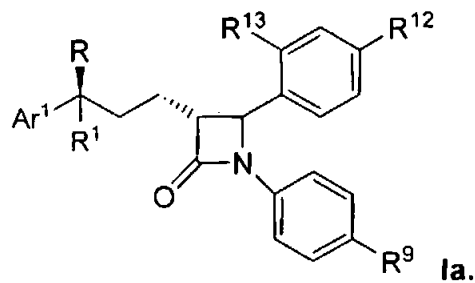
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que r es cero y m es cero.

25 3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que Ar^1 se selecciona entre el grupo constituido por arilo y arilo R^4 -sustituido donde R^4 son 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre el grupo constituido por: $-\text{OR}^5$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -alquil C_{1-5} - OR^5 , $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{O}$ -alquil C_{1-10} - COOR^5 , $-\text{O}$ -alquil C_{1-10} - CONR^5R^6 y fluoro.

30

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R es $-\text{OR}^6$ y R^1 es $-\text{H}$.
5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula estructural Ia

5

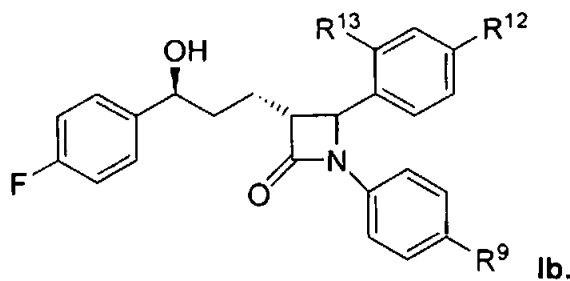


6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que Ar^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y fenilo R^4 -sustituido donde R^4 son 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente en cada caso entre el grupo constituido por: -
- 10 OR^5 , $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^5$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^8$, $-\text{O}$ -alquil C_{1-5} - OR^5 , $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{OR}^8$, $-\text{NR}^5(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^8$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^8$, $-\text{O}$ -alquil C_{1-10} - COOR^5 , $-\text{O}$ -alquil C_{1-10} - CONR^5R^6 y fluoro.

- 15 7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que R es $-\text{OR}^6$ y R^1 es $-\text{H}$.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que R^9 es $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

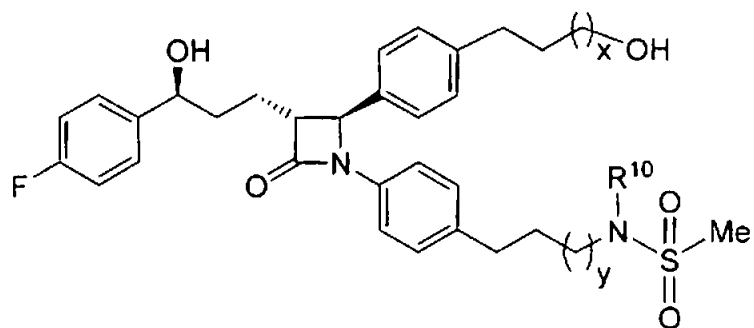
9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula estructural Ib



20

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R^9 es $-(\text{CH}_2)_w-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

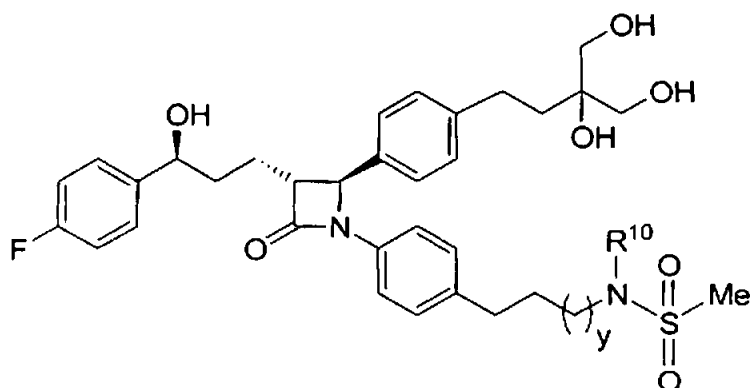
11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:



Ejemplo Nº	x	y	R ¹⁰
2	4	1	Me;
4	3	1	Me;
5	4	1	H;
6	1	1	H;
7	2	1	H;
8	3	4	H;
9	4	4	H;
10	1	4	H;
11	2	4	H;
12	2	2	H;
13	3	2	H;
14	4	2	H;
15	2	3	H;
16	3	3	H;
17	4	3	H;
18	1	2	H;
19	1	3	H;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

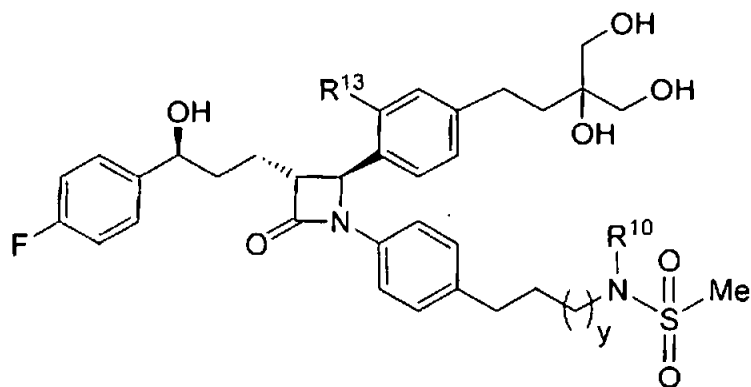


5

Ejemplo Nº	y	R ¹⁰
1	1	H;
20	2	H;
21	3	H;
22	4	H;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:



10

Ejemplo Nº	y	R ¹³	R ¹⁰
3	1	OH	H;
23	2	OH	H;
24	3	OH	H;
25	4	OH	H;
26	2	OH	Me;
27	3	OH	Me;
28	4	OH	Me;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Un procedimiento para reducir los niveles de colesterol LDL en plasma que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

15. El procedimiento de la reivindicación 14 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la biosíntesis del colesterol a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

16. Un procedimiento de tratamiento de hipercolesterolemia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

17. Un procedimiento para tratar o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

18. Un procedimiento para reducir el riesgo de tener un suceso de enfermedad aterosclerótica que comprende administrar una cantidad profilácticamente eficaz de

un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente en riesgo de dicho suceso.

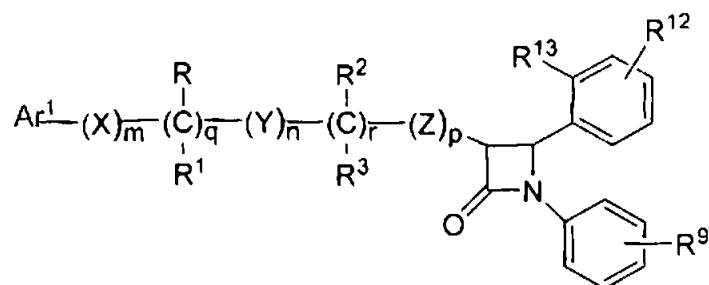
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 que comprende adicionalmente un inhibidor de la biosíntesis del colesterol.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

- 5 Esta invención proporciona inhibidores de la absorción del colesterol de
Fórmula I:



- 10 y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos
son útiles para disminuir los niveles de colesterol en plasma, particularmente
colesterol LDL, y para tratar y prevenir la aterosclerosis y sucesos de enfermedad
aterosclerótica.

PATENT COOPERATION TREATY

DIANNE BROWN

Reply to Search by 7/9/07

Reply to Written Demand
by 8/9/07 NorwayNo reply
AB
D

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

MAY 16 2007

PCT

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PAT. REG. COORD.

DOCKET

ATTORNEY

MAINTENANCE

CASE REFERENCE CLERK

OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATIONRECEIVED
05/15/07
CRW

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09/05/2007

Applicant's or agent's file reference

PCT 22066

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/038551

International filing date
(day/month/year)

29/09/2006

Applicant

MERCK & CO., INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tanja Rührmund

MAY 14 2007

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 22066	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/038551	International filing date (day/month/year) 29/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/10/2005
Applicant MERCK & CO., INC.		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INT NATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/038551

bel

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

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)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/138163 A (MERCK & CO INC [US]; DEVITA ROBERT J [US]; MORRIELLO GREG J [US]; OGAW) 28 December 2006 (2006-12-28) page 1, paragraph 1 page 4, formula I page 10, paragraph 2 examples	1-20
A	US 5 846 966 A (ROSENBLUM STUART B [US] ET AL) 8 December 1998 (1998-12-08) cited in the application column 1, lines 19-25 column 2, formula I column 20, lines 39-48	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2007

Date of mailing of the international search report

09/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/038551

011

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/038551

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006138163	A	28-12-2006	NONE	
US 5846966	A	08-12-1998	US RE37721 E1	28-05-2002

171

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/038551

International filing date (day/month/year)
29.09.2006

Priority date (day/month/year)
05.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

Applicant
MERCK & CO., INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - Gitschiner Str. 103
D-10958 Berlin
Tel. +49 30 25901 - 0
Fax: +49 30 25901 - 840

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Hoepfner, Wolfgang

Telephone No. +49 30 25901-337



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/038551

117

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2006/038551

514

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application ..

☒ claims Nos. 14-18

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14-18 w.r.t. industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/038551

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13,19,20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

unsaturated linear hydrocarbon group.

This solution was not derivable from D1.

Consequently, the presence of inventive step has to be acknowledged for the novel subject-matter, even in the absence of an **unexpected** technical advantage.

Industrial applicability

There is no doubt that the subject-matter of the present claims 1-13, 19 and 20 is industrially applicable.

However, for the assessment of the present claims 14-18 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO-A-2006138162	28/12/2006	09/06/2006	15/06/2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/044318 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 205/08 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/038551

(22) International Filing Date:
29 September 2006 (29.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/723,781 5 October 2005 (05.10.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEVITA, Robert, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MORRIELLO, Gregori, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIN, Peter [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, 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).

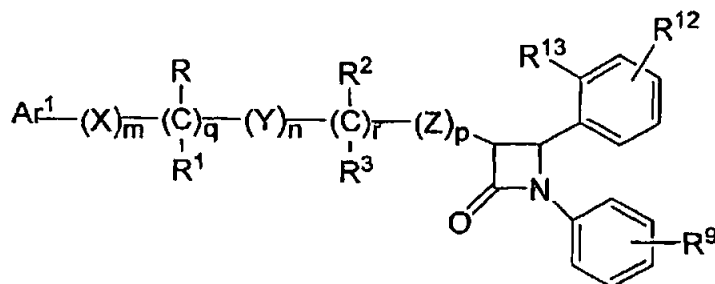
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 July 2007

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

(54) Title: ANTI-HYPERCHOLESTEROLEMIC COMPOUNDS



(I)

(57) Abstract: This invention provides cholesterol absorption inhibitors of Formula I: and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. The compounds are useful for lowering plasma cholesterol levels, particularly LDL cholesterol, and for treating and preventing atherosclerosis and atherosclerotic disease events.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/038551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPO

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2006/138163 A (MERCK & CO INC [US]; DEVITA ROBERT J [US]; MORRIELLO GREG J [US]; OGAW) 28 December 2006 (2006-12-28) page 1, paragraph 1 page 4, formula I page 10, paragraph 2 examples	1-20
A	----- US 5 846 966 A (ROSENBLUM STUART B [US] ET AL) 8 December 1998 (1998-12-08) cited in the application column 1, lines 19-25 column 2, formula 1 column 20, lines 39-48 -----	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles 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

2 May 2007

Date of mailing of the international search report

09/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5818 Patentan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx, 31 661 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Hoepfner, Wolfgang

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/038551

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/038551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 2006138163 A	28-12-2006	NONE	
US 5846966 A	08-12-1998	US RE37721 E1	28-05-2002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-033464- -00000-0000

Fecha: 2008-04-03 15:58:07 Dep. 2020 NULCREACION
 Tra 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 120

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒INCOMPLETA ☐DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐INCOMPLETA ☐

Fdo. B
 Firma Responsable

Fecha 03-11-8

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Correo: 382 08 40
 Fax: 360 62 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 122

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO., INC .

REFERENCIA	Radicación No.	8 33464
	Solicitud internacional	PCT/US2006/038551
	Fecha inicio fase nacional	05/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6048
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase
Dado en Bogotá DC,

14 MAYO 2008

ALIX CARMENZA PESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall