

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-503541

(P2004-503541A)

(43) 公表日 平成16年2月5日(2004.2.5)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 221/16

A61K 31/435

A61K 31/438

A61K 31/473

A61P 1/00

F I

C07D 221/16

A61K 31/435

A61K 31/438

A61K 31/473

A61P 1/00

テーマコード (参考)

4C034

4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 183 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-510454 (P2002-510454)

(86) (22) 出願日 平成13年6月12日 (2001.6.12)

(85) 翻訳文提出日 平成14年12月5日 (2002.12.5)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/018868

(87) 国際公開番号 W02001/096311

(87) 国際公開日 平成13年12月20日 (2001.12.20)

(31) 優先権主張番号 60/211,594

(32) 優先日 平成12年6月15日 (2000.6.15)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 391015708

ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL-MYERS SQUIB
B COMPANYアメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
54 ニューヨーク パーク アベニュー
345

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔

(74) 代理人 100086405

弁理士 河宮 治

(74) 代理人 100068526

弁理士 田村 恭生

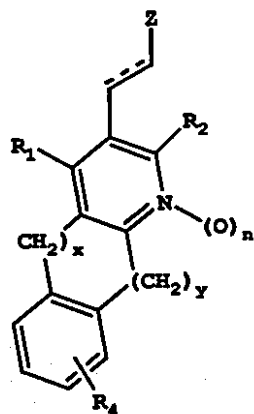
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HMG-C o A レダクターゼ抑制剤および方法

(57) 【要約】

本発明は、コレステロール生合成の抑制、血清脂質の調節、たとえばLDLコレステロールの低下および／またはHDLコレステロールの増加、および高脂血症、脂血異常症、ホルモン交換療法、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症およびアテローム硬化症並びにアルツハイマー症や骨粗しょう症の処置に活性なHMG C o A レダクターゼ抑制剤を提供する。本発明のHMG C o A レダクターゼ抑制剤は、下式で示される化合物およびその医薬的に許容しうる塩である。

【化1】



10

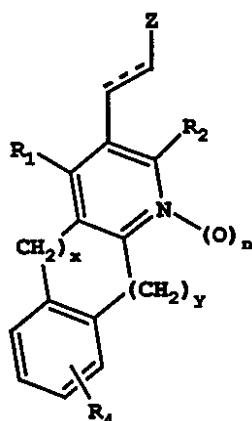
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

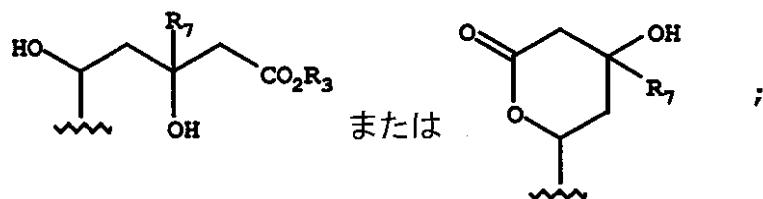
【化 1】



10

[式中、Zは

【化 2】



20

nは0または1；

xは0、1、2、3または4；

yは0、1、2、3または4、但し、xとyの少なくとも一方は0以外で、および $(CH_2)_x$ の1以上の炭素および／または $(CH_2)_y$ の1以上の炭素は必要に応じて追加の炭素と共に合して、3～7員のスピロ環式環を形成；

30

R_1 および R_2 は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキルから選ばれ；

R_3 はHまたは低級アルキル；

R_4 はH、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノまたはシアノ；

R_7 はHまたは低級アルキル；および

---は単結合または二重結合（シスまたはトランスであってよい）を示す]

で示される化合物、またはその医薬的に許容しうる塩（ R_3 がHの場合）、エステル、プロドラッグエステルもしくは立体異性体。

40

【請求項 2】

---がトランスの二重結合である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 がアリール； R_2 がアルキルまたはシクロアルキルまたはアリール； R_4 がH；nが0；xが3；yが0；および---がトランス二重結合で、遊離酸またはアルカリもしくはアルカリ土類金属塩あるいはアミノ酸塩の形状にある請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

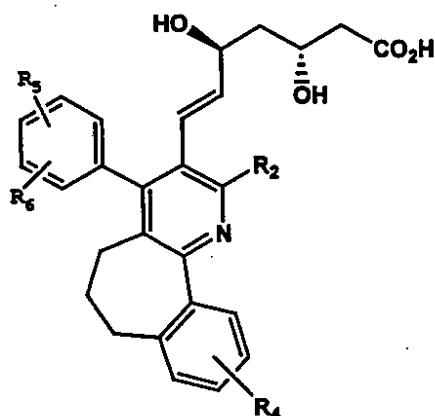
R_1 が4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニルまたは3, 5-ジメチルフェニル；および R_2 がイソプロピル、t-ブチルまたはシクロプロピルである請求項 3 に記載の化合物。

50

【請求項 5】

式：

【化 3】



10

〔式中、 R_5 および R_6 は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、H、ハロゲンまたはアルキルから選ばれ；および R_2 はアルキルまたはシクロアルキルである〕

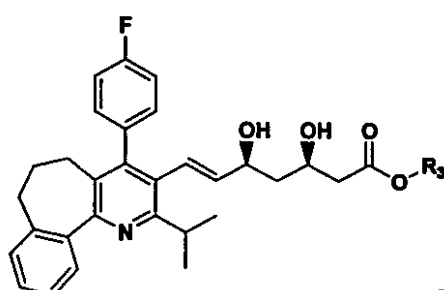
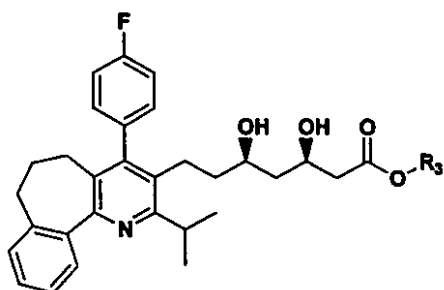
で示されるか、あるいはそのアルカリもしくはアルカリ土類金属塩もしくはアミノ酸塩、または対応する δ ラクトンのピリジンを経る酸付加塩の形状にある請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 6】

式：

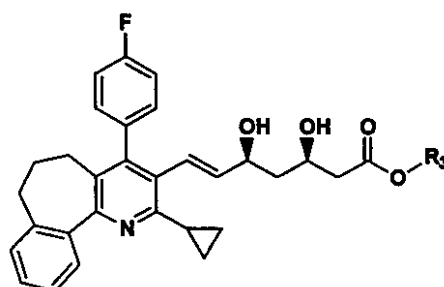
【化 4】



;

または

30



40

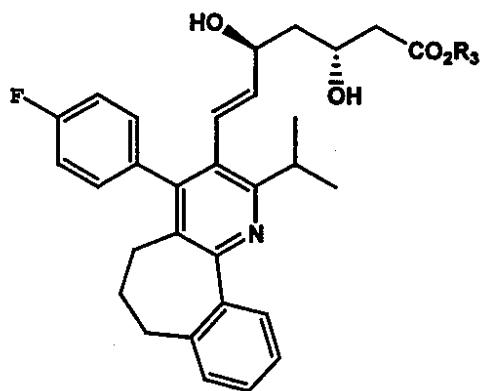
〔式中、 R_3 はHである〕

で示されるか、あるいはそのアルカリもしくはアルカリ土類金属あるいはアミノ酸塩もしくは他の医薬的に許容しうる塩、またはそのカルシウム塩、ナトリウム塩もしくはアルギニン塩形状の内部ラクトンである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

式：

【化 5】



10

〔式中、 R_3 はHである〕

で示されるか、あるいはそのアルカリもしくはアルカリ土類金属塩もしくはアミノ酸塩、またはそのナトリウム塩、カルシウム塩もしくはアルギニン塩形状の内部ラクトンである請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

請求項1に記載の化合物およびその医薬的に許容しうる担体から成る医薬組成物。

【請求項9】

請求項1に記載のHMG CoAレダクターゼ抑制剤化合物と、低脂血症剤もしくは脂質低下剤または脂質剤または脂質調節剤の1種以上、および／または抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、血小板凝集抑制剤、抗痴呆剤、抗アルツハイマー剤、抗骨粗しょう症剤および／またはホルモン交換治療剤を含む他の治療剤、および／または他の心臓血管剤（抗狭心症剤、抗不整脈剤、抗アテローム硬化剤、抗炎症剤、抗関節炎剤、抗血小板剤、抗心不全剤を含む）、抗癌剤、抗感染剤、ホルモン交換剤、成長ホルモン分泌促進薬、選択的アンドロゲン・レセプタ調節剤および／または免疫調節剤の1種以上から成る医薬組合せ。

20

【請求項10】

使用される低脂血症剤もしくは脂質低下剤または他の脂質剤または脂質調節剤または抗アテローム硬化剤が、MTP抑制剤、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、スクアレン・シンセターゼ抑制剤、フィブリック酸誘導体、PPAR α アゴニスト、PPAR 二元 α/γ アゴニスト、PPAR δ アゴニスト、ACAT抑制剤、リポキシゲナーゼ抑制剤、コレステロール吸収抑制剤、回腸Na⁺／胆汁酸コトランスポーター抑制剤、LDLレセプタ活性のアップレギュレーター、コレステリルエステル・トランスファーたん白抑制剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、またはニコチン酸およびその誘導体、ATPシトレートリアーゼ抑制剤、フィトエストラゲン化合物、HDLアップレギュレーター、LDL異化プロモータ、抗酸化薬、PLA-2抑制剤、抗ホモシステイン剤、HMG-CoAシンターゼ抑制剤、ラノステロール・デメチラーゼ抑制剤またはステロール調整要素結合たん白-I剤の1、2、3種以上からなり；

30

任意に使用しうる抗糖尿病剤が、インスリン分泌促進薬もしくはインスリン感作物質を含む抗糖尿病剤または抗高血糖症剤の1、2、3種以上であって、ビグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、PTP-1B抑制剤、アルドース・レダクターゼ抑制剤、グルコシダーゼ抑制剤、PPAR γ アゴニスト、PPAR α アゴニスト、PPAR δ アンタゴニストもしくはアゴニスト、aP2抑制剤、PPAR α/γ 二元アゴニスト、ジペプチジル・ペプチダーゼIV（DP4）抑制剤、SGLT2抑制剤、グリコゲン・ホスホリラーゼ抑制剤、および／またはメグリチニド化合物、インスリン、および／またはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）もしくはその擬似を包含し；

40

任意に使用しうる他の治療剤が、ベータ3アドレナリン作用アゴニストである抗肥満剤、リパーゼ抑制剤、セロトニン（およびドパミン）再摂取抑制剤、aP2抑制剤、甲状腺レセプタベータ薬、食欲抑制薬、PTP-1B抑制剤、CCKAアゴニスト、神経ペプチド

50

Yアンタゴニスト、メラノコルチン-4-レセプタアゴニスト、PPAR γ アンタゴニストであるPPAR調節剤、PPAR α アゴニスト、および／またはPPAR δ アンタゴニスト、レプチン・レセプタ賦活剤などのレプチン抑制剤、脂肪酸酸化アップレギュレーターまたはインデュースの1、2、3種以上であり；

脂質調節剤が、MTP抑制剤、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、スクアレン・シンセターゼ抑制剤、フィブリック酸誘導体、LDLレセプタ活性のアップレギュレーター、リポキシゲナーゼ抑制剤またはACAT抑制剤で、他の脂質剤がコレステリルエステル・トランスファーたん白抑制剤であり；

使用される抗高血圧剤が、ACE抑制剤、アンギオテンシンIIレセプタ・アンタゴニスト、NEP抑制剤、NEP／ACE抑制剤、カルシウムチャネル遮断薬、T-チャネルカルシウム・アンタゴニスト、 β -アドレナリン作用遮断薬、利尿薬、 α -アドレナリン作用遮断薬、二元作用レセプタ・アンタゴニスト（DARA）または心不全薬である請求項9に記載の医薬組合せ。

10

【請求項11】

抗糖尿病剤が、メトホルミン、グリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリピジド、クロルプロバミド、グリクラジド、アカーボース、ミグリトール、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、インスリン、G1-262570、イサグリタゾン、JT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、レバグリニド、ナテグリニド、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC2993、LY315902、P32／98および／またはNVP-DPP-728Aの1、2、3種以上であり；

20

抗肥満剤が、オルリスタット、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、シブトラミン、トピラメート、アキソキン、デキサメフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、および／またはマチンドール、P57またはCP-644673（ファイザー）であり；

脂質調節剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、フェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、アバシミベ、TS-962、MD-700、コレスタゲル、ニアシン、および／またはLY295427であり；

抗高血圧剤が、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルまたはモエキシプリルであるACE抑制剤；

30

オマパトリラット、ゲモパトリラットまたはCGS30440であるNEP／ACE抑制剤；

アーベサタン、ロサタンまたはバルサタンであるアンギオテンシンIIレセプタ・アンタゴニスト；

アンロジピン・ベシレート、プラゾシンHCl、ベラパミル、ニフェジピン、ナドロール、プロプラノロール、クロニジンHCl、カーベジオール、アテノロール、ヒドロクロロチアジド、トラセミド、フロセミド、スピロノラクトンまたはインダパミド

であり；

40

血小板凝集抑制剤が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、イフェトロバン、アブシキシマブ、チロフィバン、エプチフィバチドまたはアナグレリドであり；

他の治療剤が、タクリンHCl（Cognex、登録商標）、ドネペジル（Aricept、登録商標）、 γ -セクレターゼ抑制剤、 β -セクレターゼ抑制剤および／または抗高血圧剤である抗アルツハイマー剤または抗痴呆剤；

副甲状腺ホルモン、ビスホスホネート、アレンドロネート、Caレセプタ・アゴニストまたはプロゲスチン・レセプタ・アゴニストである抗骨粗しょう症剤；

選択的エストロゲン・レセプタ調節剤（SERM）であるホルモン交換治療剤；

チロシン・キナーゼ抑制剤；

50

選択的アンドロゲン・レセプタ調節剤；

β －遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬または α －アドレナリン作用遮断薬である抗不整脈剤；

補酵素Q sub. 10；

III型内皮細胞硝酸シンターゼをアップ調整する作用物質；

多硫酸化グリコサミノグリカン（PSGAG）、グルコサミン、コンドロイチン硫酸（S）、ヒアルロン酸（HA）、ペントサン多硫酸（PPS）、ドキシサイクリンまたはミノサイクリンである軟骨保護化合物；

Celebrex（登録商標、サール）もしくはVioxx（登録商標、メルク）または糖たん白IIa／IIIbレセプタ・アンタゴニストであるシクロオキシゲナーゼ（COX）－2抑制剤； 10

5－HT再摂取抑制剤；

成長ホルモン分泌促進薬；

抗アテローム硬化剤；

抗感染剤、または移植に用いる免疫抑制薬、または抗腫瘍剤である請求項10に記載の医薬組合せ。

【請求項12】

HMG CoAレダクターゼ抑制剤化合物と、ACE抑制剤またはNEP／ACE抑制剤を組合せる請求項10に記載の医薬組合せ。

【請求項13】

HMG CoAレダクターゼ抑制剤化合物と、

ランピプリルであるACE抑制剤；

オマパトリラットまたはゲモパトリラットであるNEP／ACE抑制剤；

血小板凝集抑制剤

を組合せる請求項12に記載の医薬組合せ。

【請求項14】

血小板凝集抑制剤が、クロピドグレルもしくはアスピリン、またはクロピドグレルとアスピリンの組合せである請求項13に記載の医薬組合せ。

【請求項15】

コレステロール生合成を抑制しもしくは血清コレステロールレベルを低下しおよび／または血清コレステロールレベルを調節し、LDLコレステロールを低下しおよび／またはHDLコレステロールを増加し、あるいは脂血異常症、混合脂血異常症、LDLパターンB、LDLパターンA、高脂血症、高コレステロール血症、低 α －リポたん白血症、高リポたん白血症もしくは高トリグリセリド血症、およびアポリポたん白B代謝の他の異常を処置し、またはLp(a)のレベルを減少し、または他のコレステロール関連疾患を処置もしくは予防し、またはアテローム硬化を処置もしくは予防しあるいはその進行を後退させるか、またはアルツハイマー病を予防もしくは処置し、または骨粗しょう症および／または骨減少症を予防もしくは処置し、または炎症性マーカーを減少し、C－反応性たん白を減少し、または低グレード血管炎症を予防もしくは処置し、または発作を予防もしくは処置し、または痴呆を予防もしくは処置し、または冠心臓病を予防もしくは処置し、かつ心筋梗塞を一次および二次予防し、または安定および不安定狭心症を予防もしくは処置し、または冠障害を一次予防し、または心臓血管障害を二次予防し、または末梢血管病を予防もしくは処置し、末梢動脈疾患を予防もしくは処置し、または急性血管症候群を予防もしくは処置し、または心筋の再血管新生手術を受ける危険を予防もしくは減少し、または腎症、神経障害、網膜症およびネフローゼ症候群などの微小血管疾患を予防もしくは処置し、または高血圧症を予防もしくは処置し、I型糖尿病、II型糖尿病および関連疾患、インスリン耐性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸もしくはグリセロールの高血中濃度、肥満症、LDLパターンB、LDLパターンA、X症候群、糖尿病合併症、代謝異常症候群および関連疾患、および性的機能不全を予防もしくは処置し、悪性病変、前悪性病変、胃腸悪性疾患、脂肪肉腫および上皮腫瘍、癌誘発無力症（疲労）、過敏腸症候群、クロー 30 40 50

ン病、胃潰瘍および胆石、H I V感染、薬物誘発脂肪異栄養症、および増殖疾患を予防し、処置し、凝固ホメオスタシスを改善し、P A I - 1 活性を減少し、フィブリノゲンを減少し、および／または血小板凝集を減少し、および／または内皮機能を改善する方法であって、かかる処置を必要とする哺乳類に対し、治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物を投与することから成る方法。

【請求項 1 6】

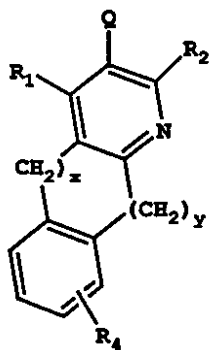
コレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、心臓血管病、脳血管病を処置する方法であって、かかる処置を必要とする哺乳類に対し、請求項 1 に記載の化合物と、低脂血症剤および／または脂質調節剤および／または抗糖尿病剤および／または心臓血管剤、脳血管剤、および／または他の治療剤を組合せ、治療上有効な量で投与することから成る方法

10

【請求項 1 7】

式：

【化 6】



20

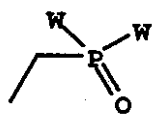
〔式中、R₁ および R₂ は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、アルキル、アリーラルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキルから選ばれ；

Q は

【化 7】

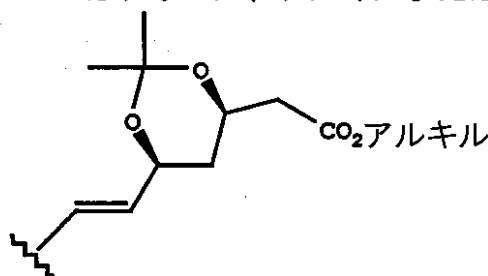


30



(Wはアリール、アルキルまたはアルコキシ),

または



40

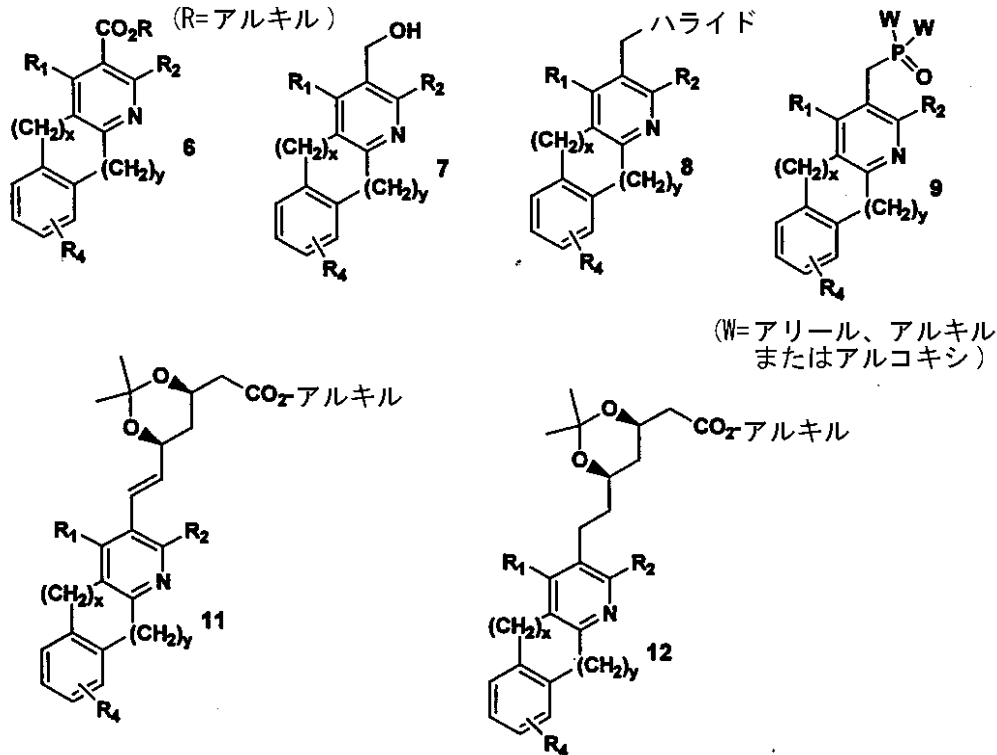
である]

で示される化合物。

【請求項 1 8】

式：

【化 8】



で示される請求項 17 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

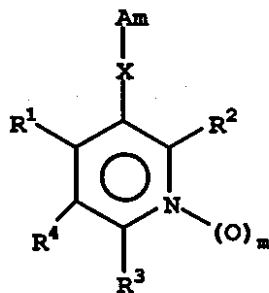
本発明は、低コレステロール血症剤および低脂血症剤として有用な化合物および医薬組成物に関する。更に詳しくは、本発明は、(1) 酵素 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A レダクターゼ (HMG-CoA レダクターゼ) の特定抑制剤であって、リンカーによって HMG-結合ドメイン側鎖に結合するピリジン含有核を有するもの、(2) 30 かかる抑制剤化合物を含有する医薬組成物および (3) かかる医薬組成物を用いて、血清コレステロールレベルを低下し、血清脂質レベルを調節する方法に係る。

【0002】

(背景技術)

Robl の U. S. 特許 No. 5686433 に、下式で示される構造の化合物が開示されている。

【化 9】



【0003】

上記式中、

Am は結合ドメイン側鎖；

X はリンカー；

R^1 および R^2 は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、(i) 水素、(ii) アルキル、(iii) アリール、(iv) シクロアルキル、(v) アラルキル、(vi) アラルコキシ、(vii) アルケニル、(viii) シクロアルケニル、および (ix) ヘテロシクロ (たとえばチエニル、ベンゾジオキソリル) から選ばれ；

R^3 は、(i) 水素、(ii) 低級アルキル、(iii) アリール、(iv) シクロアルキル、(v) アルコキシ、(vi) アラルキル、(vii) アラルコキシ、(viii) アルケニル、(ix) シクロアルケニル、(x) ハロ置換アルキル、(xi) アダマンチル、および (xii) ヘテロシクロ (たとえばチエニル、ベンゾジオキソリル) から選ばれ；

【0004】

R^4 は、(i) 水素、(ii) 低級アルキル、(iii) アリール、(iv) シクロアルキル、(v) アルコキシ、(vi) アラルキル、(vii) アラルコキシ、(viii) アルケニル、(ix) シクロアルケニル、(x) アダマンチル、(xi) ハロゲン、(xii) ハロ置換アルキル (たとえばトリフルオロメチル)、および (xiii) ヘテロシクロ (たとえばチエニル、ベンゾジオキソリル) から選ばれ；

または R^3 と R^4 は共に合して、

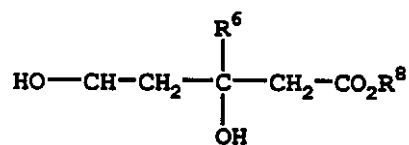
【化10】

$-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_q-$ または $(CH_2)_r-$ または $(CH=CH)_2$;



、但し、Amが

【化11】



またはそのδラク톤のとき、 R^3 および R^4 は $(CH=CH)_2$ になりえず；

【0005】

R^6 は水素または低級アルキル；

R^8 は水素、低級アルキル、アルカリ金属またはアルカリ土類金属；

nは0または1；

pは3、4または5；

qは0、1、2または3；および

rは0、1、2または3

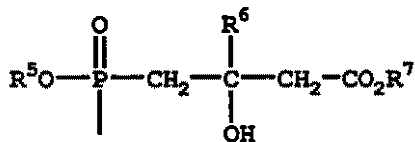
である。

好ましい具体例において、(Am)は、ジヒドロキシまたはホスフィン酸機能を有するHMG-結合ドメイン側鎖である。

【0006】

ホスフィン酸 (またはXが CH_2-O- のときは、ホスホン酸) HMG-結合ドメイン側鎖 (A_1) は、式：

【化12】



[式中、 R^5 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、低級アルキル、アルカリ金属イオン

10

20

30

40

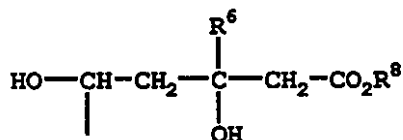
50

およびアルカリ土類金属イオンから選ばれ；および R^6 は水素または低級アルキルである]
である。

【0007】

ジヒドロキシ酸結合ドメイン側鎖 (A_2) は、式：

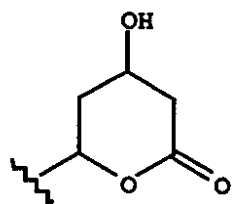
【化13】



10

[式中、 R^6 は水素または低級アルキル； R^8 は水素または低級アルキルである]
の遊離酸形状もしくは生理的に許容でき加水分解しうるエステル形状またはその δ ラクトン（すなわち、 A_m が

【化14】



20

のとき）である。

【0008】

加えて、 R^8 はアルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンであってもよい。

適当なリンカー (X) は、 $-(CH_2)_a-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ であり、ここで、 A_m が A_1 のとき、 O はリン原子または芳香族アンカー (anchor) に結合し、 A_m が A_2 のとき、 O は芳香族アンカーに結合し：および “ a ” は 1、2 または 3 である。

【0009】

(発明の開示)

30

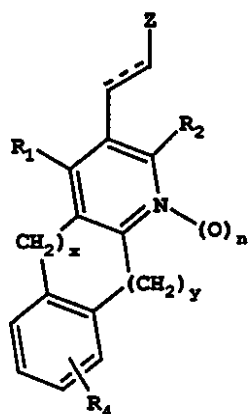
本発明によれば、酵素 3-メチルグルタリル補酵素Aレダクターゼ (HMG-CoAレダクターゼ) を抑制する能力によって、コレステロール生合成の効力ある抑制剤である、特定のピリジン含有化合物が提供される。

【0010】

特に、その最も広い化学的化合物の側面において、本発明は、下式 I の化合物並びにその医薬的に許容しうる塩 (R_3 が H の場合)、エステル、プロドラッグエステルおよびこれらの全ての立体異性体を提供する。

【化15】

I

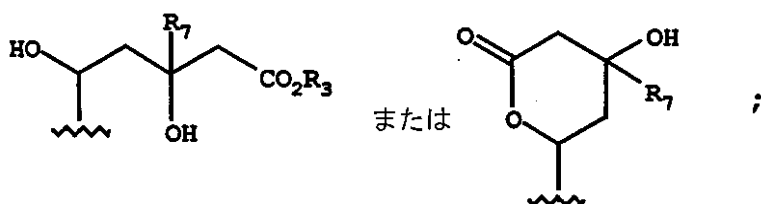


10

【0011】

式中、Zは

【化16】



20

nは0または1；

xは0、1、2、3または4；

yは0、1、2、3または4、但し、xとyの少なくとも一方は0以外で、および $(CH_2)_x$ の1以上の炭素および／または $(CH_2)_y$ の1以上の炭素は必要に応じて追加の炭素と共に合して、3～7員のスピロ環式環を形成；

【0012】

R_1 および R_2 は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキルから選ばれ；

 R_3 はHまたは低級アルキル；

R_4 はH、ハロゲン、 CF_3 、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノまたはシアノ；

 R_7 はHまたは低級アルキル；および

- - - は単結合または二重結合（シスまたはトランスであってよい）を示す。

【0013】

好ましくは、Z基は遊離酸、生理的に許容でき加水分解しうるエステルもしくはそのδラクトン、またはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩もしくはアミノ酸塩の形状にある。

本発明の式Iの化合物にあって、 R_1 および R_2 がそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキルおよびアリールから選ばれ；

 R_4 がH、アルキルまたはハロゲン；

xが2または3；

yが0；および

nが0

である化合物が好ましい。

【0014】

本発明のより好ましい化合物Iは、 R_1 がアリール（特に下記の置換アリール）；

50

R_2 がアルキルまたはシクロアルキル；

R_4 が H；

x が 3；

y が 0；

n が 0；および

- - - が二重結合

の場合である。

【0015】

さらにより好ましい本発明化合物 I は、 R_1 が置換アリール、好ましくは 4-フルオロフェニル、4-フルオロ-3-メチルフェニルまたは 3, 5-ジメチルフェニル；

10

R_2 がアルキルまたはシクロアルキル、好ましくはイソプロピル、*t*-ブチルまたはシクロプロピル；

R_4 が H；

x が 3；

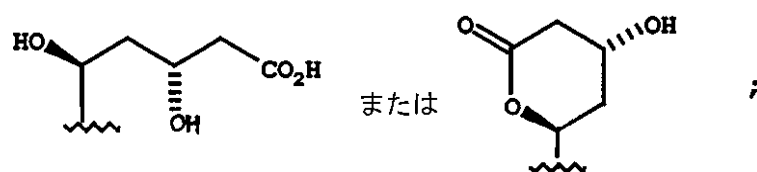
y が 0；

n が 0；

- - - が二重結合、好ましくは“トランス”；および

Z が

【化 17】



20

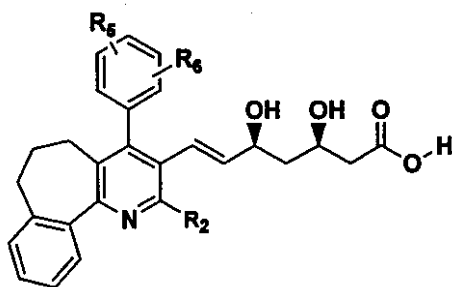
またはそのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩あるいはアミノ酸塩の場合である。

【0016】

最も好ましい本発明化合物 I は、式：

【化 18】

IA



30

の構造またはそのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属（たとえば Na、K または Ca）塩、あるいはアミノ酸（たとえばアルギニン）塩を有し、ここで、 R_5 および R_6 は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、H、ハロゲンおよび／またはアルキル（好ましくは 4-フルオロ、4-フルオロ-3-メチルまたは 3, 5-ジメチル）から選ばれ；および

40

R_2 はアルキルまたはシクロアルキル、好ましくはイソプロピル、*t*-ブチルまたはシクロプロピルである。

【0017】

他の側面において、本発明は、低脂血症剤もしくは低コレステロール血症剤、または低トリグリセリド血症剤、抗アルツハイマー剤、抗骨粗しょう症剤並びに本明細書記載の他の用途に有用な医薬組成物を提供し、該医薬組成物は、低脂血症もしくは低コレステロール血症または低トリグリセリド血症、抗アルツハイマー病あるいは抗骨粗しょう症の量、あ

50

るいは他の治療上有効な量（その用途に応じて）の、本発明に係る式 I の化合物と、医薬的に許容しうる担体を組合せて成る。

【0018】

また他の側面において、本発明は、コレステロール生合成を抑制もしくは血清コレステロールレベルを低下しおよび／または血清コレステロールレベルを調節し、たとえば LDL コレステロールを低下しおよび／または HDL コレステロールを増加し、あるいは脂血異常症、混合脂血異常症、高脂血症、高コレステロール血症、低 αーリポたん白血症、LDL パターン B、LDL パターン A、高リポたん白血症もしくは高トリグリセリド血症、およびアポリポたん白 B 代謝の他の異常を処置し、または Lp (a) のレベルを減少し、または他のコレステロール関連疾患を処置もしくは予防し、またはアテローム硬化を処置もしくは予防しあるいはその進行を後退させるか、またはアルツハイマー病を予防もしくは処置し、または骨粗しょう症および／または骨減少症を予防もしくは処置し、または炎症性マーカーを減少し、たとえば C-反応性たん白を減少し、または低グレード血管炎症を予防もしくは処置し、または発作を予防もしくは処置し、または痴呆を予防もしくは処置し、または冠心臓病を予防もしくは処置し（心筋梗塞の一次および二次予防を含む）、または安定および不安定狭心症を予防もしくは処置し、または冠障害を一次予防し、または心臓血管障害を二次予防し、または末梢血管病を予防もしくは処置し、末梢動脈疾患を予防もしくは処置し、または急性血管症候群を予防もしくは処置し、または心筋の再血管新生手術を受ける危険を予防もしくは減少し、または腎症、神経障害、網膜症およびネフローゼ症候群などの微小血管疾患を予防もしくは処置し、または高血圧症を予防もしくは処置する方法を提供し、該方法は、かかる処置を必要とする患者において、上述の本発明に係る医薬組成物を投与することによる。

【0019】

さらに、本発明によれば、糖尿病、特に II 型糖尿病および関連疾患、たとえばインスリン耐性、高血糖症、高インスリン血症、脂肪酸もしくはグリセロールの高血中濃度、肥満症、X 症候群、糖尿病合併症、代謝異常症候群および関連疾患、および性的機能不全を予防もしくは処置する方法が提供され、該方法において、かかる処置を必要とする患者に対し、治療上有効量の化合物 I が投与される。

【0020】

加えて、本発明によれば、悪性病変（たとえば乳房の腺管癌および乳房の小葉癌）、前悪性病変（たとえば乳房の線維腺腫および前立腺上皮内癌（PIN））、胃腸悪性疾患、脂肪肉腫および種々の他の上皮腫瘍（胸部、前立腺、結腸、卵巣、胃および肺を含む）、癌誘発無力症（疲労）、過敏腸症候群、クローン病、胃潰瘍および胆石、HIV 感染、他の感染病、薬物誘発脂肪異常栄養症、および増殖疾患（たとえば乾癬）を予防し、処置する方法が提供され、該方法において、かかる処置を必要とするヒト患者に対し、治療上有効量の化合物 I が投与される。

【0021】

加えて、本発明によれば、凝固ホメオスタシスを改善し、プラスミノゲン賦活抑制剤（PAI）-1 活性を減少し、フィブリノゲンを減少し、および／または血小板凝集を減少し、および／または内皮機能を改善する方法が提供され、該方法において、かかる処置を必要とする患者に対し、治療上有効量の化合物 I が投与される。

【0022】

さらに加えて、本発明によれば、上記および下記のコレステロール関連疾患、糖尿病および関連疾患、心臓血管病、脳血管病並びに上述の他の疾患を処置する方法が提供され、該方法において、かかる処置を必要とする患者に対し、化合物 I と、低脂血症剤および／または脂質調節剤および／または抗糖尿病剤および／または心臓血管剤、脳血管剤、および／または他の治療剤を組合せ、治療上有効な量で投与する。

【0023】

上記医薬組合せを投与する本発明の方法において、使用する化合物 I と他の各種治療剤の重量比は、オペレーションの型式に応じて、約 0.01 : 1 ~ 500 : 1、好ましくは約

0.5 : 1 ~ 100 : 1 の範囲内である。

【0024】

本発明は、酵素HMG-CoAレダクターゼの抑制に有用な化合物を提供するもので、かかる抑制剤化合物は、低コレステロール血症剤、異脂血症剤、低脂血症剤、低トリグリセリド血症剤、抗アルツハイマー病剤および抗骨粗しょう症剤として並びに本明細書記載の他の用途に使用しうる。

【0025】

本明細書で用いる語句“冠障害”とは、心筋梗塞、心筋再血管新生手術、狭心症、心臓血管死および急性冠症候群を指称する。

本明細書で用いる語句“心臓血管病または障害”とは、冠動脈のアテローム硬化、一次MIおよび二次MIを含む心筋梗塞、再発心筋梗塞、狭心症（安定および不安定狭心症を含む）、うっ血性心不全および心突然死を指称する。

【0026】

本明細書で用いる語句“脳血管病または障害”とは、脳梗塞もしくは発作（血管閉塞または出血で起る）、または一過性脳虚血発作（TIA）、失神、頭蓋内および／または頭蓋外の動脈のアテローム硬化等を指称する。

【0027】

本明細書で用いる語句“コレステロール関連疾患”とは、LDLコレステロールの高レベルを伴う疾患、LDLレセプタの調整を伴う疾患、HDLコレステロールの低レベルを伴う疾患、脂血異常症、高脂血症、高LDLパターンB、高LDLパターンA、高コレステロール血症、低αーリポたん白血症（低HDLコレステロール症候群）、高リポたん白血症、高Lp(a)レベル、高トリグリセリド血症、アポリポたん白B代謝の他の異常、異型接合家族性、推定家族性混合および非家族性（非FH）型の一次高コレステロール血症（フレデリックソン型IIaおよびIIbを含む）、コレステロールエステル貯蔵疾患、およびコレステロールエステル・トランスファーたん白疾患、および関連疾患を指称する。

【0028】

集合的に“X症候群”または代謝異常症候群（詳細はJohansonの「J. Clin. Endocrinol. Metab.」(82、727-734、1997年)、および他の刊行物に記載）と称せられる症状、疾患および疾病としては、高血糖症および／または糖尿病前症インスリン耐性症候群が含まれ、これは高インスリン血症、脂血異常症およびグルコース耐性欠陥を招く初期インスリン耐性状態が特徴で、高血糖が特徴のII型糖尿病に進行し、次いで糖尿病合併症に進行することができる。

【0029】

語句“糖尿病および関連疾患”とは、II型糖尿病、I型糖尿病、グルコース耐性欠陥、肥満症、高血糖症、X症候群、代謝異常症候群、糖尿病合併症および高インスリン血症を指称する。

集合的に“糖尿病合併症”と称せられる症状、疾患および疾病としては、腎症、神経障害および網膜症、および糖尿病の他の公知合併症が含まれる。

【0030】

本明細書で用いる語句“他の治療剤”とは、抗糖尿病剤（式Iの化合物以外）の1種以上、抗肥満剤の1種以上、および／または脂質低下剤の1種以上、脂質調節剤（抗アテローム硬化剤を含む）の1種以上、他種の抗アテローム硬化剤、および／または抗血小板剤の1種以上、高血圧処置剤の1種以上、抗癌薬の1種以上、関節炎処置剤の1種以上、抗骨粗しょう症剤の1種以上、免疫調節疾患の処置剤の1種以上を指称する。

【0031】

本明細書で用いる語句“脂質調節”剤とは、LDLを下げおよび／またはHDLを上げ、および／またはトリグリセリドを下げおよび／または総コレステロールを下げる剤および／または脂質障害を治療的に処置する他の公知の機構を指称する。

【0032】

10

20

30

40

50

本明細書で用いる語句“他の抗アテローム硬化剤”とは、通常の抗アテローム硬化剤を指称し、たとえばリポキシゲナーゼ抑制剤、A C A T抑制剤、抗酸化薬、P P A R アゴニスト、P L A - 2抑制剤を含むホスホリパーゼ抑制剤および／または他の公知の抗アテローム硬化剤が挙げられる。

【0033】

語句“医薬的に許容しうる塩”とは、無機および有機塩基で形成した塩基性塩を指称する。かかる塩としては、アンモニウム塩；リチウム、ナトリウムおよびカリウム塩などのアルカリ金属塩（これらが好ましい）；カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アミンなどの有機塩基による塩（たとえばジシクロヘキシルアミン塩、ベンザチン塩、N-メチル-D-グルカミン塩、およびヒドラバミン塩）；アルギニン、リシン等などのアミノ酸による塩；および両性イオン、いわゆる“内部塩”が挙げられる。非毒性の医薬的に許容しうる塩が好ましいが、他の塩も、たとえば生成物の単離または精製に使用できる。

10

【0034】

また語句“医薬的に許容しうる塩”は、酸付加塩をも包含する。これらの塩はたとえば、鉱酸（たとえば硫酸、リン酸、またはH C lもしくはH B rなどのハロゲン化水素酸）などの強無機酸を用いて；非置換またはたとえばハロゲンで置換された炭素数1～4のアルカンカルボン酸（たとえば酢酸）、飽和または不飽和のジカルボン酸（たとえばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸）、ヒドロキシカルボン酸（たとえばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸）、アミノ酸（たとえばアスパラギン酸、グルタミン酸、リシンまたはアルギニン）または安息香酸などの強有機カルボン酸を用いて；または非置換またはたとえばハロゲンで置換された（C₁ - C₄）アルキルまたはアリールスルホン酸（たとえばメタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸）などの有機スルホン酸を用いて形成される。

20

【0035】

（C H₂）_x および／または（C H₂）_y に関して用いる語句“スピロ環式環”とは、（C H₂）_x の1以上の炭素および／または（C H₂）_y の1以上の炭素が追加の炭素と共に合して、3～7員環を作ることから形成される3～7員のスピロ環式環を指称する。

【0036】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“低級アルキル”、“アルキル”または“a l k”としては、ノルマル鎖の炭素数1～20、好ましくは1～10、より好ましくは1～8の直鎖および分枝鎖炭化水素基の両方が含まれ、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、4, 4-ジメチルペンチル、オクチル、2, 2, 4-トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、これらの各種分枝鎖異性体等、並びにかかる基の1～4個の置換基、たとえばF、B r、C lもしくはIなどのハロまたはC F₃、アルキル、アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール（アリール）またはジアリール、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アシル、シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールオキシアリール、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、ハロアルキル、トリハロアルキルおよび／またはアルキルチオを有するものが挙げられる。

30

40

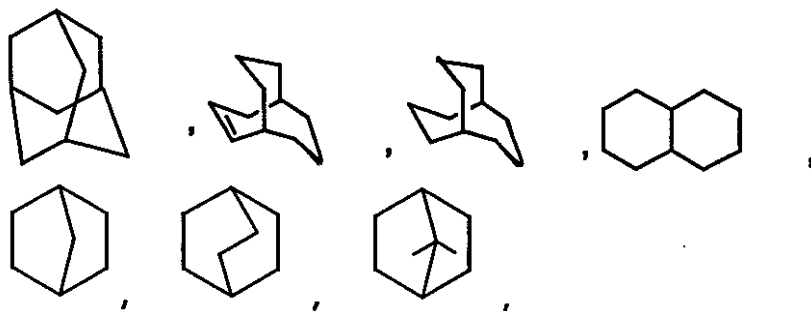
【0037】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“シクロアルキル”としては、環を形成する総炭素数が3～20、好ましくは3～10で、アリールの場合の記載に準じ1または2つの芳香族環に縮合しうる、モノ環式アルキル、ジ環式アルキル（もしくはビスシクロアルキル）およびトリ環式アルキルを含む1～3つの環を含

50

有する飽和または部分不飽和（二重結合 1 または 2 つ）環式炭化水素基が含まれ、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、シクヘキセニル、

【化 19】



10

が挙げられ、これらの基のいずれも、必要に応じて 1～4 個の置換基、たとえばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アリール、アリールオキシ、アリールアルキル、シクロアルキル、アルキルアミド、アルカノイルアミノ、オキソ、アシル、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび／またはアルキルチオおよび／またはアルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてよい。

【0038】

20

本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“シクロアルケニル”とは、炭素数 3～12、好ましくは 5～10 の 1 または 2 つの二重結合を有する環式炭化水素基を指称する。シクロアルケニル基の具体例としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、およびシクロヘプタジエニルが挙げられ、これらは必要に応じて、シクロアルキルの場合と同様に置換されてよい。

【0039】

本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“アルカノイル”とは、アルキルがカルボニル基に結合したものを指称する。

他に指示がなければ、本明細書でそれ自体または別の基の一部として用いる語句“低級アルケニル”または“アルケニル”とは、ノルマル鎖の炭素数 2～20、好ましくは 2～12、より好ましくは 1～8 で、ノルマル鎖に 1～6 つの二重結合を有する直鎖または分枝鎖基を指称し、たとえばビニル、2-プロペニル、3-ブテニル、2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、3-オクテニル、3-ノネニル、4-デセニル、3-ウンデセニル、4-ドデセニル、4, 8, 12-テトラデカトリエニル等が挙げられ、これらは必要に応じて、1～4 個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオール、アルキルチオおよび／または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかで置換されてよい。

30

40

【0040】

他に指示がなければ、本明細書でそれ自体または別の基の一部として用いる語句“低級アルキニル”または“アルキニル”とは、ノルマル鎖の炭素数 2～20、好ましくは 2～12、より好ましくは 2～8 で、ノルマル鎖に 1 つの三重結合を有する直鎖または分枝鎖基を指称し、たとえば 2-プロピニル、3-ブチニル、2-ブチニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニル、3-ウンデシニル、4-ドデシニル等が挙げられ、これらは必要に応じて、1～4 個の置換基、すなわち、ハロゲン、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、アリー

50

ルアルキル、シクロアルキル、アミノ、ヘテロアリール、シクロヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルカノイルアミノ、アルキルアミド、アリールカルボニルアミノ、ニトロ、シアノ、チオールおよび／またはアルキルチオ、および／または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかで置換されてよい。

【0041】

それ単独または別の基の一部として用いる語句“アリールアルケニル”および“アリールアルキニル”とは、アリール置換基を有する上述のアルケニルおよびアルキニル基を指称する。

上記のアルキル基が2つの異なる炭素原子で他の基に結合するための単結合を有する場合、それらは“アルキレン”基と呼ばれ、かつ必要に応じて、1または2個の上記“アルキル”の場合に記載した置換基、たとえばアルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよび／またはシクロアルキルで置換されてよい。

10

【0042】

上記のアルケニル基およびアルキニル基がそれぞれ、2つの異なる炭素原子で結合するための単結合を有する場合、それらは“アルケニレン基”および“アルキニレン基”と呼ばれ、かつ必要に応じて、1または2個の上記“アルケニル”および“アルキニル”の場合に記載した置換基で置換されてよい。

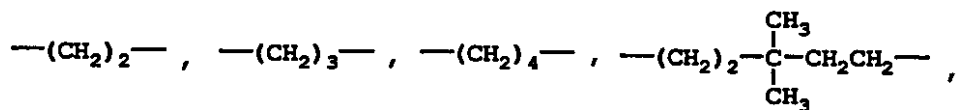
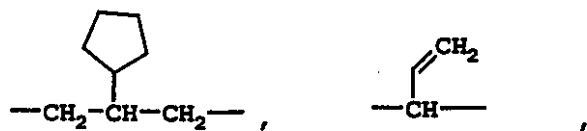
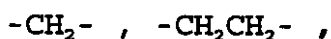
【0043】

$(CH_2)_x$ または $(CH_2)_y$ としては、本発明規定のアルキレン基が含まれ、必要に応じて1、2または3個の置換基、たとえばアルキル、アルケニル、ハロゲン、アリール、ヒドロキシ、アルコキシまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルを有してもよい。

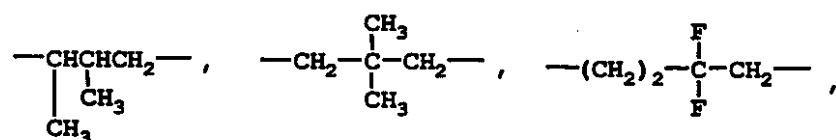
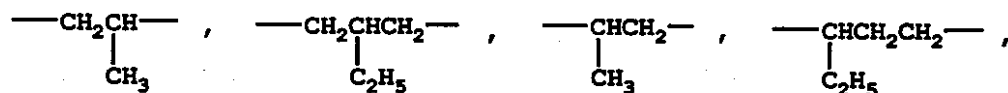
20

$(CH_2)_x$ または $(CH_2)_y$ 、アルキレン基の具体例としては、

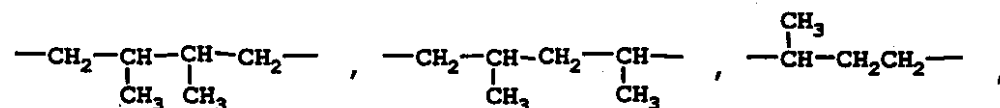
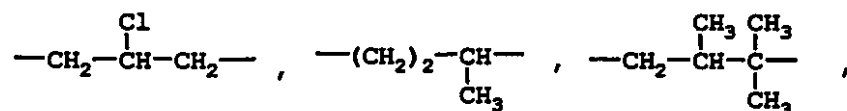
【化20】



10



20



30

が挙げられる。

【0044】

本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“ハロゲン”または“ハロ”とは、塩素、臭素、フッ素および沃素並びに CF_3 を指称し、塩素またはフッ素が好ましい。

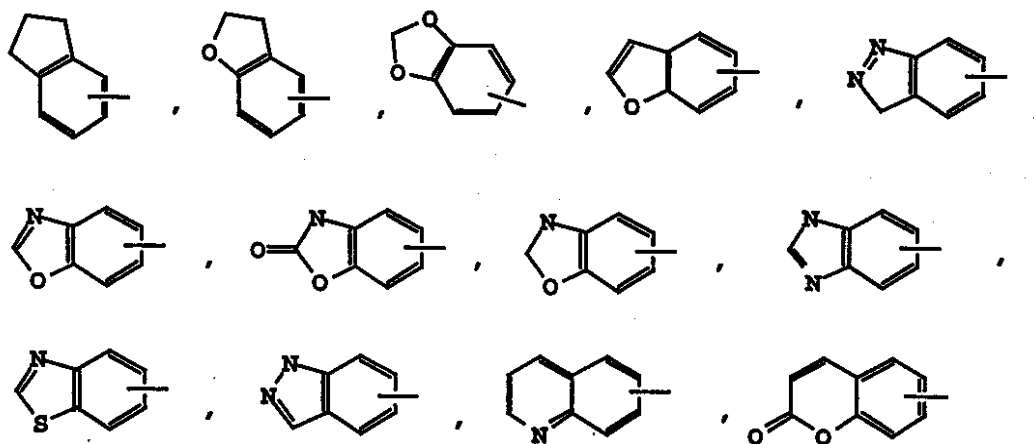
語句“金属イオン”とは、ナトリウム、カリウムまたはリチウムなどのアルカリ金属イオン、マグネシウムおよびカルシウムなどのアルカリ土類金属イオン、並びに亜鉛およびアルミニウムを指称する。

【0045】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“アリアル”とは、環部に6～10個の炭素を含有するモノ環式およびジ環式芳香族基（たとえばフェニルまたは1-ナフチルおよび2-ナフチルを含むナフチル）を指称し、かつ必要に応じて炭素環式環または複素環式環に縮合する1～3つの追加の環（たとえばアリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルまたはシクロヘテロアルキル環、具体的に、

40

【化21】



10

）を有してよく、また必要に応じて、有効炭素原子を介して、水素、ハロ、ハロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロフェニル、ベンゾイルオキシ、ハロアルコキシ、アルケニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールオキシアルキル、アリールアルコキシ、アリールチオ、アリールアゾ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換アミノ（ここで、アミノはアルキル、アルカノイル、アリールまたは定義で述べた他のアリール化合物のいずれかである、1または2個の置換基を有する）、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオ、アリールチオアルキル、アルコキシアリールチオ、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アリールスルフィニル、アリールスルフィニルアルキル、アリールスルホニルアミノまたはアリールスルホンアミノカルボニルおよび／または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかから選ばれる1、2または3個の基で置換されてよい。

20

【0046】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“低級アルコキシ”、“アルコキシ”、“アリールオキシ”または“アラルコキシ”としては、上記アルキル、アラルキルまたはアリール基が酸素原子に結合したものが含まれる。

30

【0047】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“置換アミノ”とは、同一もしくは異なってよい1または2個の置換基、たとえばアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロヘテロアルキル、シクロヘテロアルキルアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはチオアルキルで置換されたアミノを指称する。これらの置換基はさらに、カルボン酸および／または上記アルキルの場合の置換基のいずれかで置換されてよい。加えて、アミノ置換基はそれらが結合する窒素原子と共に合して、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-アゼピニル、4-モルホリニル、4-チアモルホリニル、1-ピペラジニル、4-アルキル-1-ピペラジニル、4-アリールアルキル-1-ピペラジニル、もしくは4-ジアリールアルキル-1-ピペラジニル、または必要に応じてアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチルまたはヒドロキシで置換された1-ピロリジニル、1-ピペリジニルもしくは1-アゼピニルを形成してもよい。

40

【0048】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“低級アルキルチオ”、“アルキルチオ”、“アリールチオ”または“アラルキルチオ”としては、上記アルキル、アラルキルまたはアリール基が硫黄原子に結合したものが含まれる。

50

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“低級アルキルアミノ”、“アルキルアミノ”、“アリールアミノ”または“アリールアルキルアミノ”としては、上記アルキル、アリールまたはアリールアルキル基が窒素原子に結合したものが含まれる。

【0049】

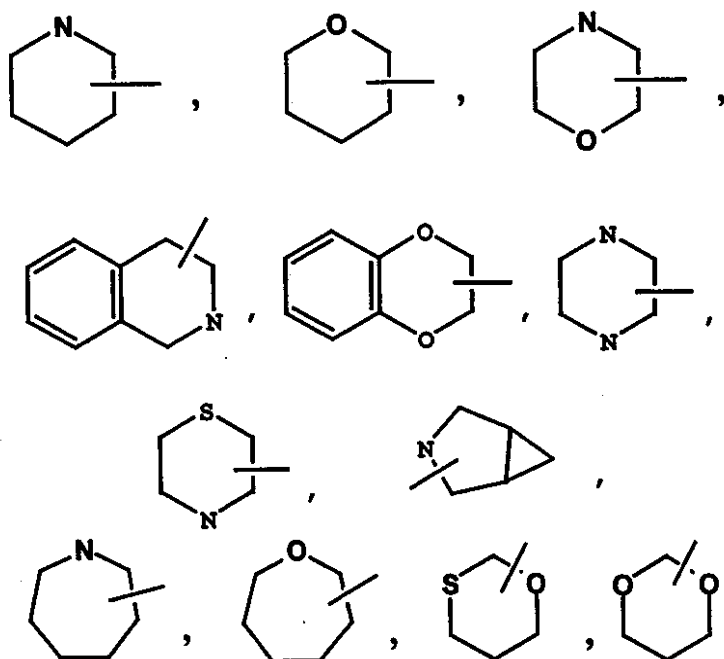
他に指示がなければ、本明細書でそれ自体または別の基の一部として用いる語句“アシル”とは、有機基がカルボニル（C=O）基に結合したものを指称し、アシル基の具体例としては、R¹基がカルボニルに結合したものの、たとえばアルカノイル、アルケノイル、アロイル、アラルカノイル、ヘテロアロイル、シクロアルカノイル、シクロヘテロアルカノイル等が挙げられる。

10

【0050】

他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“シクロヘテロアルキル”とは、窒素、酸素および／または硫黄などのヘテロ原子の1～2個を有し、炭素原子もしくはヘテロ原子により、可能な場合、必要に応じてリンカー（CH₂）_r（ここで、rは1、2または3）を介して結合する、5、6または7員の飽和または部分不飽和環を指称し、たとえば

【化22】



20

30

等が挙げられる。

【0051】

上記の基は、1～4個の置換基、たとえばアルキル、ハロ、オキソおよび／または本明細書記載のアルキル置換基のいずれかを有してもよい。さらに、シクロヘテロアルキル環はいずれも、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環と縮合することができる。

40

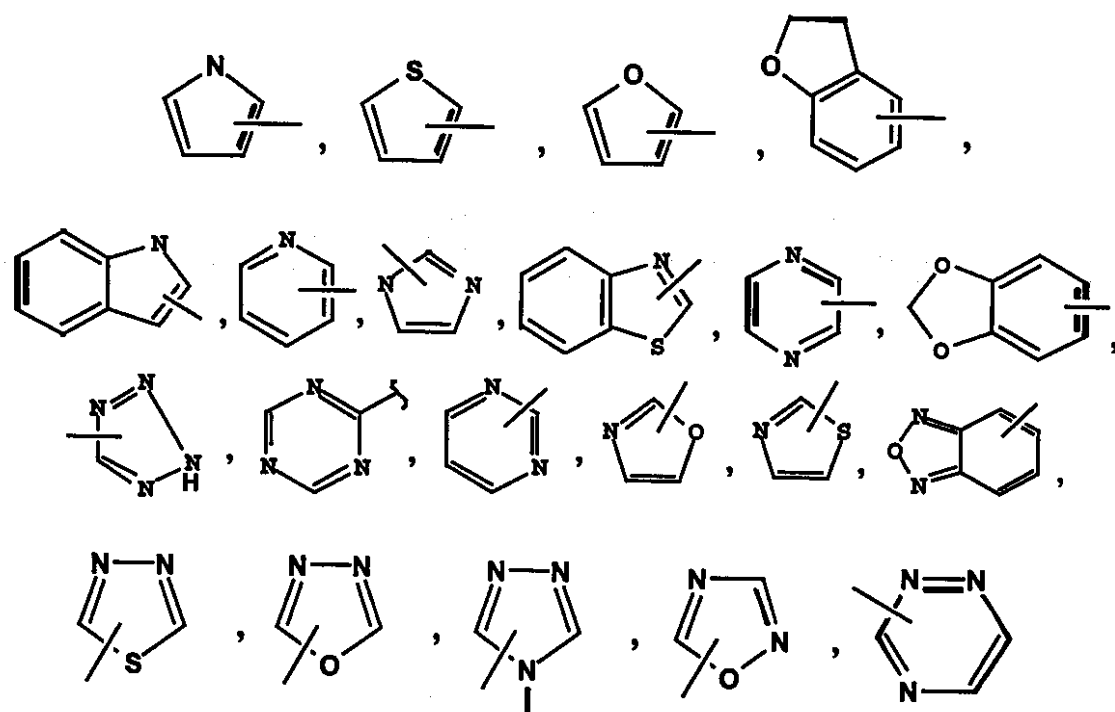
他に指示がなければ、本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“ヘテロアリール”とは、窒素、酸素または硫黄などのヘテロ原子の1、2、3または4個を有する5または6員の芳香族環、および該環がアリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキル環に縮合したもの（たとえばベンゾチオフェニル、インドリル）を指称し、かつ可能なN-オキシド体を包含する。

【0052】

ヘテロアリール基は必要に応じて、1～4個の置換基、たとえば上記アルキルの場合に記載したいずれかの置換基を有してもよい。ヘテロアリール基の具体例としては、

【化23】

50



10

等が包含される。

20

【0053】

本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“シクロヘテロアルキルアルキル”とは、上記シクロヘテロアルキル基がC原子またはヘテロ原子により(CH_2)_r鎖に結合したものを指称する。

本明細書でそれ単独または別の基の一部として用いる語句“ヘテロアリールアルキル”または“ヘテロアリールアルケニル”とは、上記ヘテロアリール基がC原子またはヘテロ原子により、上述の(CH_2)_r鎖、アルキレンまたはアルケニレンに結合したものを指称する。

【0054】

本明細書で用いる語句“ポリハロアルキル”とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基、たとえばFまたはCl、好ましくはFを有する上述の“アルキル”基を指称し、たとえば CF_3CH_2 、 CF_3 または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ が挙げられる。

30

本明細書で用いる語句“ポリハロアルコキシ”とは、2～9個、好ましくは2～5個のハロ置換基、たとえばFまたはCl、好ましくはFを有する上述の“アルコキシ”または“アルキルオキシ”基を指称し、たとえば $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 CF_3O または $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ が挙げられる。

【0055】

本発明化合物の全ての立体異性体は、混合物または純粋もしくは実質的純粋の形状のいずれかで予期される。本発明化合物は、R置換基のいずれか1つを含む、炭素原子のいずれかに不斉中心を有しうる。従って、式Iの化合物は、エナンチオマーもしくはジアステレオマー形状またはそれらの混合物で存在しうる。製造のプロセスでは、出発物質としてラセミ化合物、エナンチオマーまたはジアステレオマーを利用できる。ジアステレオマーまたはエナンチオマー生成物を製造するとき、それらは通常の方法で、たとえばクロマトグラフィーまたは分別結晶法で分離することができる。

40

【0056】

本明細書で用いる語句“プロドラッグエステル”としては、当業者にとって公知の手順を用い、式Iの化合物の1以上のヒドロキシルをアルキル、アルコキシまたはアリール置換アシル化剤と反応させて、アセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエート等を生成することによって形成されるエステルおよびカーボネートが包含される。さらに、メチル、エチル、ベンジルなどのカルボン酸およびリン酸エステルに対して当該分野で

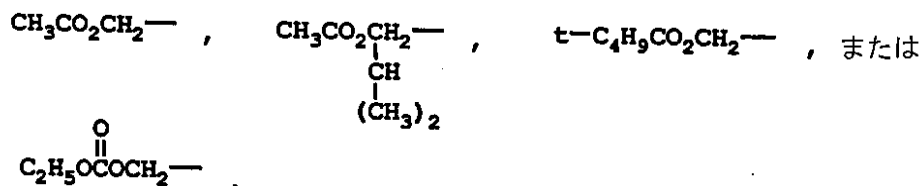
50

公知のプロドラッグエステルも包含される。

【0057】

かかるプロドラッグエステルの具体例としては、

【化24】

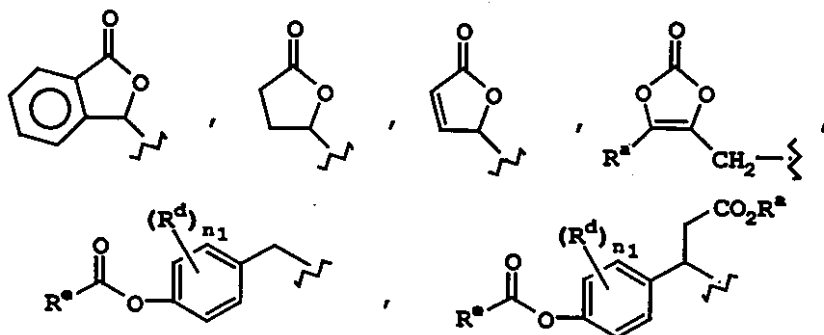


10

が挙げられる。

適当なプロドラッグエステルの他の具体例としては、

【化25】



20

が挙げられ、ここで、 R^a はH、アルキル（たとえばメチルまたはt-ブチル）、アリールアルキル（たとえばベンジル）またはアリール（たとえばフェニル）； R^d はH、アルキル、ハロゲンまたはアルコキシ； R^e はアルキル、アリール、アリールアルキルまたはアルコキシ；および n_1 は0、1または2である。

【0058】

本発明化合物は、以下に示す方法に従って、製造することができる。

下記反応式1に関して、容易に入手しうるベーターケトエステル1（ここで、Rは低級アルキル）とアルデヒド2のノベンゲル（Knovenagel）縮合を標準条件下（たとえば、HOAc、ピペリジン、トルエン、還流）で行って、対応するアダクト3を得る。ケトン4の塩基誘発1，4-付加（たとえばLiN(TMS)₂もしくはNaHDMS/THF、またはEtONa/EtOH）により、アダクト5を通常、ジエステレオマー混合物で得る。

30

【0059】

1，5-ジケトン5のピリジルエステル6への変換は、適当な溶媒中（たとえば還流HOAc）、酸化剤（たとえばCu(OAc)₂または酸素）の存在下アンモニア源（たとえばNH₄OAc）による処理、またはHOAc中加熱下の1，5-ジケトン5とヒドロキシルアミン塩酸塩の反応によって、行うことができる。ピリジルエステル6のエステル官能基を、標準方法（LiAlH₄、DIBAL、LiBH₄）で還元して、アルコール7を得、次いで対応するハライド8に変換することができる（たとえばCH₂Cl₂中のPBr₃、CH₃CN中のCBr₄/PPh₃、またはPOCl₃）。

40

ハライド8のリン化合物9（ここで、WはPhまたはアルキル）への変換は、トルエン中ハライド8のW₂POEtによる処理で行なう。ハライド8の化合物9（ここで、WはOR、Rは低級アルキル）への変換は、ハライド8とHOP(OR)₂/塩基/THFの反応、またはP(OR)₃によるアルブゾブ（Arbuzov）反応によって、行なうことができる。化合物9とアルデヒド10のヴィッティング（Wittig）反応（アルデヒド10は既にU.S. 特許No. 5686433に記載されている）は、標準条件下、適当な溶媒（THF、Et₂O、トルエン、DMPU）中、塩基（n-BuLi、LiN(TMS)₂、LDA）を用いて行ない、アダクト11を得ることができる。

50

【0060】

アダクト11の酸性条件下（たとえばTFA、HCl）の処理で、アダクト11のラクトンIaへの変換を行なう。化合物Iaの化合物Ib（ここで、 R_3 はアルカリ金属、またはアルカリ土類金属）へのケン化は、化合物Iaの水性塩基による処理またはその後の酸性化によって行ない、化合物Ib（ここで、 R_3 はH）を得ることによって行なうことができる。追加として、化合物Iaを塩基性条件下、 R_3 OH型のアルコールで処理することにより、対応するIbのエステルを形成することができる。

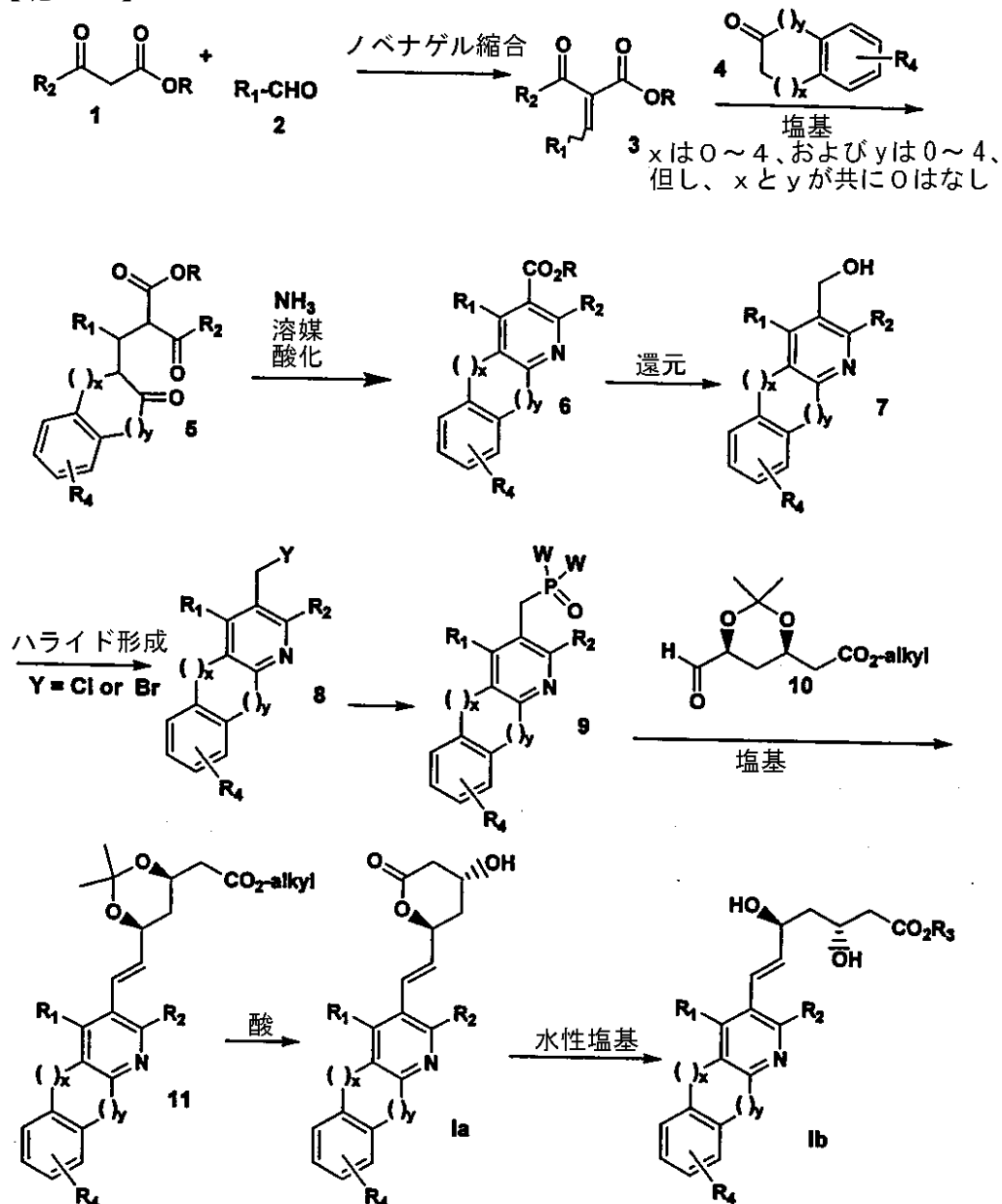
【0061】

下記反応式2で明らかのように、化合物Iの飽和誘導体（ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）は、化合物11、IaまたはIbの接触（Pd/C、Pt/C、Pd(OH)₂）水素添加により、それぞれ化合物12、IcまたはIdを得ることによって得られる。化合物12は、化合物11の化合物IaおよびIbへの変換の場合に前記した方法を行なって、化合物IcおよびIdに変換することができる。

【0062】

反応式1：

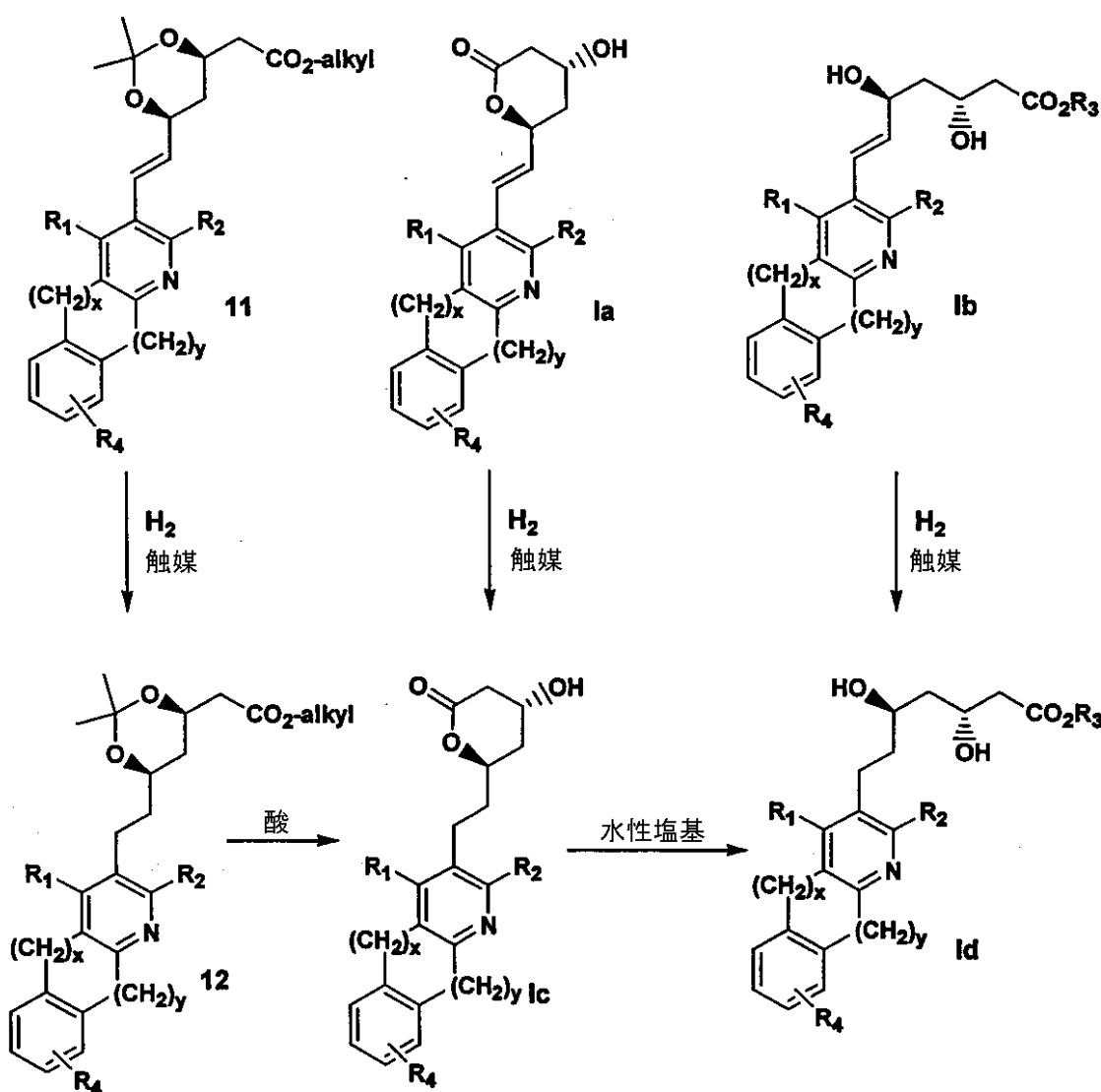
【化26】



【0063】

反応式 2 :

【化 2 7】



10

20

30

40

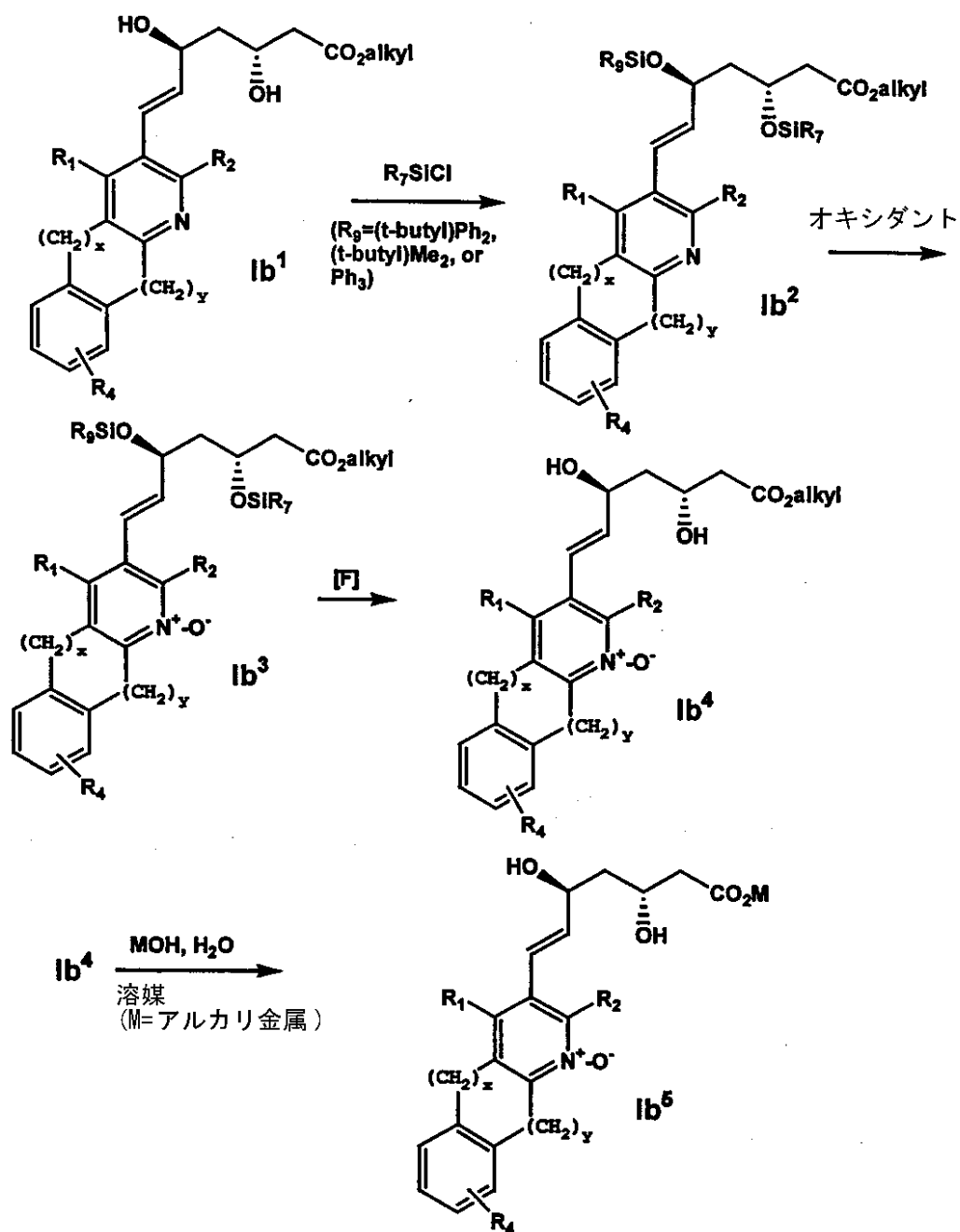
【0064】

--- が $CH=CH$ および n が 1 である化合物 **I** の合成を、下記反応式 3 に記載する。化合物 **Ib**¹ の適当な塩基 (たとえば TEA、イミダゾール、ピリジン) および溶媒 (たとえば CH_2Cl_2 、THF) の存在下、塩化シリル [たとえば $ClSi(t\text{-ブチル})Ph_2$ 、 $ClSi(t\text{-ブチル})Me_2$ 、 $ClSiPh_3$] によるビスーシリル化によって、化合物 **Ib**² を得る。化合物 **Ib**² を適当な溶媒 (たとえば CH_2Cl_2 または HOAc) 中、 $m\text{-CPBA}$ または CF_3CO_3H などの酸化剤で処理して、 N -オキシド **Ib**³ を得る。 N -オキシド **Ib**³ の脱シリル化 ($TBAF/HOAc/THF$ または HF/CH_3CN) により、化合物 **Ib**⁴ を得、これを適当な溶媒 (たとえば MeOH、ジオキサン) 中、水酸化金属の水溶液の使用で化合物 **Ib**⁵ にケン化することができる。

【0065】

反応式 3 :

【化 2 8】



10

20

30

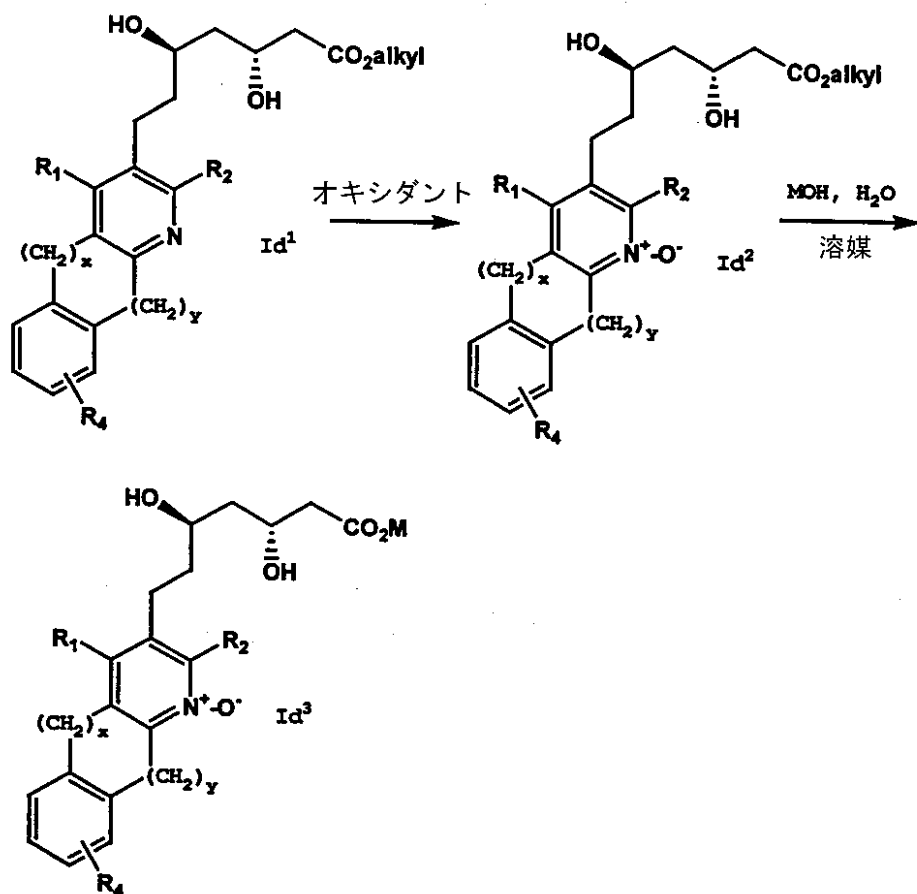
40

【0066】

加えて、下記反応式4に示すように、化合物 $I d^1$ を上述の如く酸化およびケン化して、
 - - - が CH_2CH_2 および n が 1 の化合物 I (たとえば化合物 $I d^2$ および $I D^3$) を得る。

反応式4：

【化29】



10

20

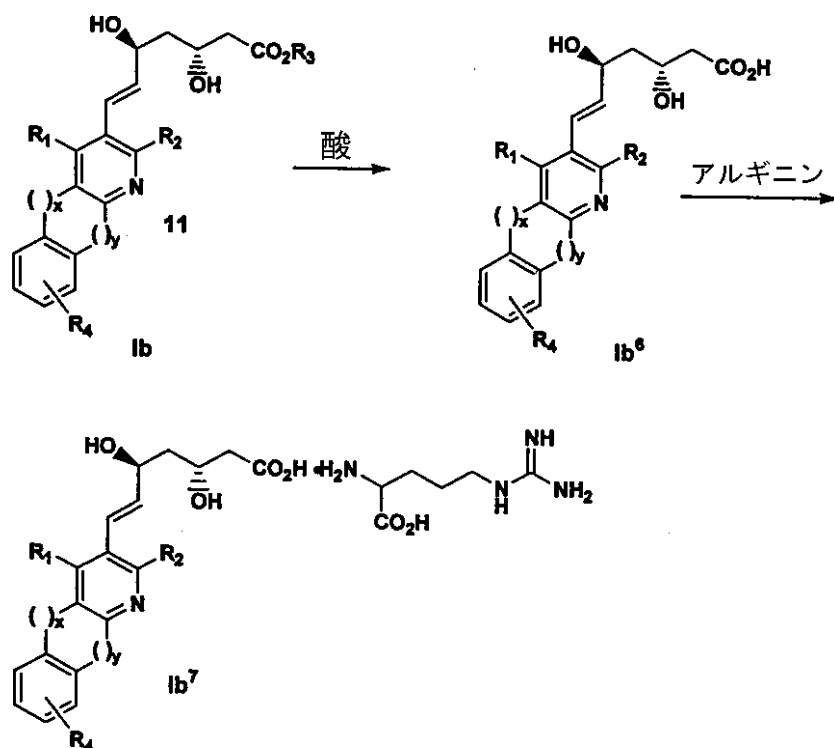
30

【0067】

下記反応式5において、本発明の化合物Iのアルギニン塩は、アルカリ金属塩（好ましくはナトリウム塩）Ibを酸（TFA、HCl）で処理して酸Ib⁶を形成し、これを適当な溶媒、たとえばエチルアルコール／H₂O、酢酸エチル、アセトニトリル等の存在下、アルギニンで処理して、アルギニン塩Ib⁷を形成することによって製造することができる。

反応式5：

【化30】



10

20

30

40

50

【0068】

下記反応式6には、4-ピリジルカルボキシアルデヒド(18)およびキラルスルホン(16)を用い、ジュリア(Julia)-コシエンスキー(Kocienski)オレフィン化反応による、本発明の式IのHMG-CoAレダクターゼ抑制剤の好ましい製造法が示されている。所望のトランス中間体(19)を、高い収率および光学的純度で単離し、これを本発明の最終生成物に変換する。反応式6から明らかなように、ジュリア-コシエンスキー工程の基本中間体であるキラルスルホン(16)は、商業上入手しうるカネカ(Kaneka)アルコール(12)を出発とし、トリフレート(13)およびスルフィド中間体(15)を経由して、3段階で製造される。

【0069】

反応式6において、商業上入手しうるキラルアルコール(12)を低温(たとえば0〜−30℃)にて、無水トリフリック酸(triflic anhydride)およびトリエチルアミン/ジクロロメタンで処理して、トリフレート(13)を得る。他のピリジンまたはアミン塩基を使用してもよい。トリフレート(13)(単離せずそのまま)を、さらに精製せず次工程に用いる。トリフレート(13)の塩化メチレン溶液を、1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール(14)で処理して、キラルスルフィド(15)を得、これをヘプタモリブデン酸アンモニウム・4水和物触媒の存在下、過酸化水素で酸化して、結晶性スルホン(16)を得る。他のオキシダント、たとえばm-クロロ-p-安息香酸(mCPBA)も使用しうる。

【0070】

THF中のスルホン(16)およびピリジン・カルボキシアルデヒド(18)の混合物に、低温(−78〜−35℃)にてLiHMDSまたはNaHMDSを加えて、トランスオレフィン(19)を高いジアステレオ選択率(>99%)で得る。

【0071】

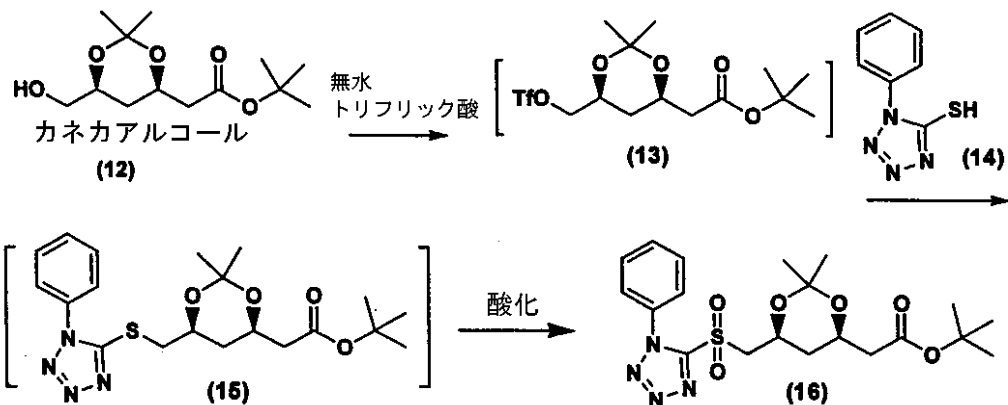
対応するエステル(17)から、ピリジン・アルデヒド(18)を結晶固体で得る。エステル(17)をRed-Alで還元した後、Tempo(2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ)で酸化して、アルデヒド(18)を高収率で得る。本発明の最終化合物**Ib⁹**は、いずれの中間体も単離せずに、オレフィン(19)を出発とし、ワンポット(one pot)操作で製造される。酸性条件下アセトニドの除去により、ジ

オール(20)を得、これをさらに水酸化ナトリウムで処理すると、酸のナトリウム塩(21)が得られる。次にナトリウム塩(21)を酸処理した後、アルギニンを加えて、本発明の結晶性アルギニン塩Ib⁹を生成する。

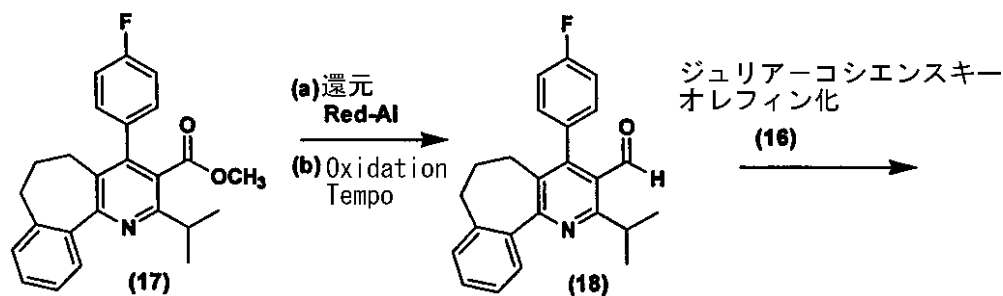
【0072】

反応式6：

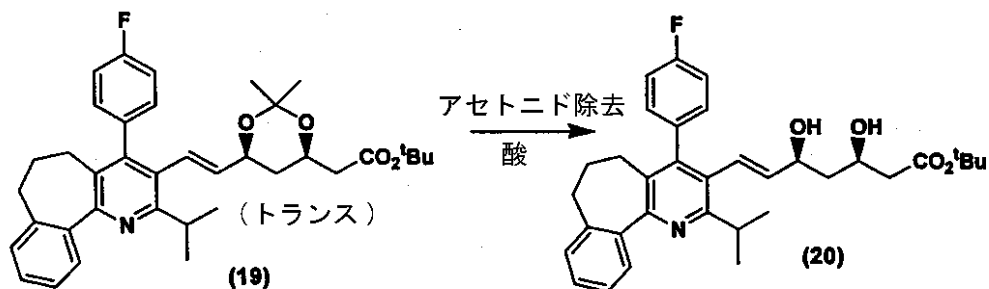
【化31】



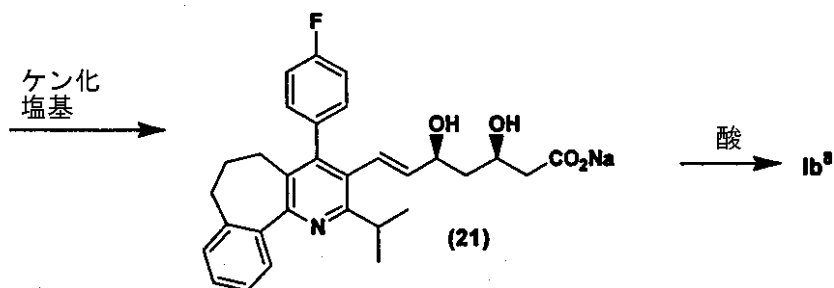
10



20



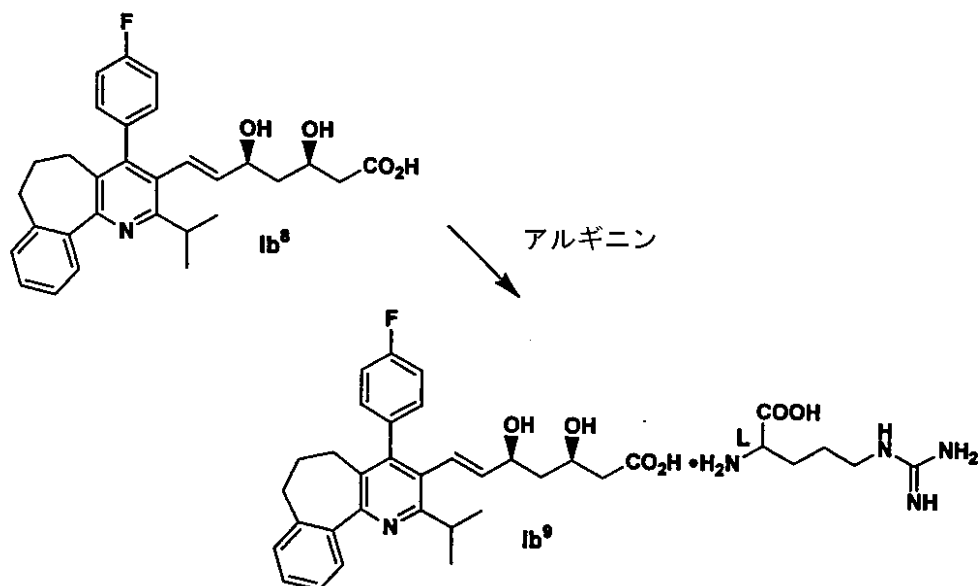
30



40

【0073】

【化32】



10

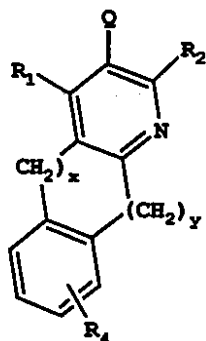
【0074】

加えて、本発明によれば、中間体6、7、8、9、11および12は新規な化合物であって、本発明の一部を構成する。これらの化合物は、下記一般式IIで示される。

【化33】

20

II

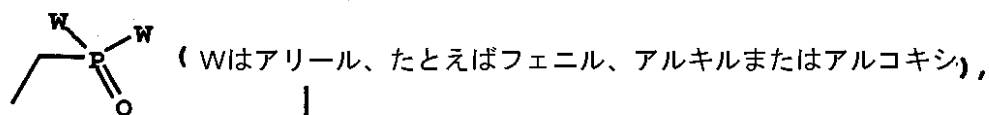


30

式中、 x 、 y 、 R_1 、 R_2 、 R_4 は前記と同意義；

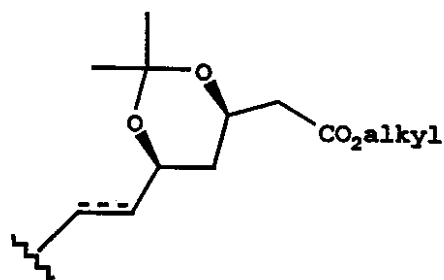
Qは

【化34】



40

または



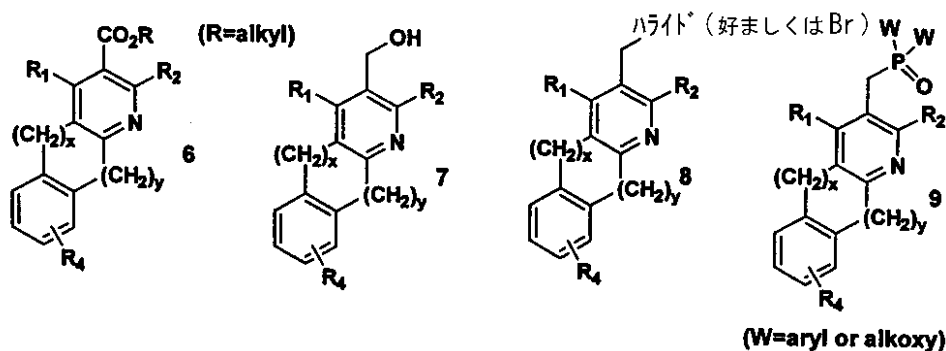
である。

【0075】

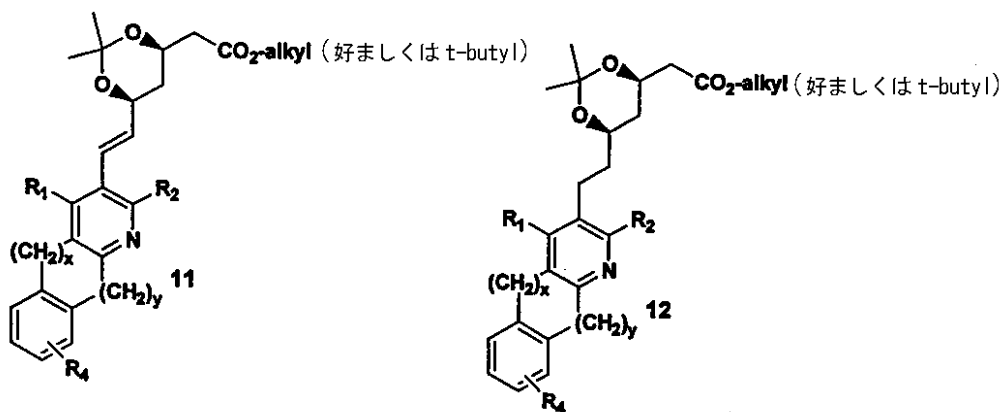
すなわち、本発明の中間体は、下記の構造を有する。

50

【化 3 5】



10



20

【0076】

ジヒドロキシ酸 HMG-CoA 結合ドメイン側鎖を含有する化合物は、ホモキラル形状（これが好ましい）で製造されてよく、あるいはラセミ混合物（3S*, 5R*）で製造されてもよく、かつ後に分割して3S, 5R異性体を得ることもできる。

本発明化合物は、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A（HMG-CoA）レダクターゼの抑制剤であって、このため、アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、ビスアスタチン（またはロスバスタチン）（アストラ・ゼネカ、ZD4522）、フルバスタチン、イタバスタチン（またはピタバスタチン）等と同様に、コレステロール生合成の抑制および／またはトリグリセリドの低下に有用である。

30

【0077】

本発明の他の側面は、本発明の化合物 I の少なくとも1種を、医薬用ビヒクルまたは希釈剤と共に含有する医薬組成物である。かかる医薬組成物は、通常の固体または液体のビヒクルまたは希釈剤と所望投与形式に適した種類の医薬用添加物を用いて処方することができる。

【0078】

化合物の投与は、経口ルート、たとえば錠剤、カプセル剤、顆粒剤または粉剤の形状で行なうか、あるいは注射可能製剤の形状の非経口ルートによって行なうことができる。かかる投与剤形は、処置使用の場合、投与1回当たり0.1～1500mgの活性化合物を含有する。投与すべき用量は、単位用量、症状、患者の年齢および体重に左右される。

40

【0079】

本発明化合物の投与は、各種の哺乳類、たとえばヒト、イヌ、ネコ等において、コレステロール生合成の抑制での使用が提案されている公知化合物、たとえばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、ビスアスタチン（またはロスバスタチン）、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン（またはピタバスタチン）等と同様な方法で行なうことができる。

【0080】

すなわち、本発明化合物は、1日1回の単一用量として約0.1～500mgの量で、ま

50

たは1日2～4回の好ましくは1日0.2～100mgの個別用量でもしくは徐放性剤形で投与しうる。

式IのHMG CoAレダクターゼ抑制剤は、HMG CoAレダクターゼ抑制剤と共に使用できる治療剤の全てと組合せて使用されてもよい。

【0081】

すなわち、式Iの化合物は、低脂血症剤もしくは脂質低下剤または脂質剤または脂質調節剤の1種以上、および／または抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、血小板凝集抑制剤、抗痴呆剤、抗アルツハイマー剤、抗骨粗しょう症剤および／またはホルモン交換治療剤を含む他の治療剤、および／または他の心臓血管剤（抗狭心症剤、抗不整脈剤、抗アテローム硬化剤、抗炎症剤、抗関節炎剤、抗血小板剤、抗心不全剤を含む）、抗癌剤、抗感染剤、ホルモン交換剤、成長ホルモン分泌促進薬、選択的アンドロゲン・レセプタ調節剤および／または免疫調節剤の1種以上と組合せて使用することができ、そして、かかる医薬組合せは、同一の投与剤形であるいは別々の経口投与剤で経口投与、または注射投与されてよい。

10

【0082】

本発明の化合物Iと必要に応じて組合せて使用しうる低脂血症剤もしくは脂質低下剤または他の脂質剤または脂質調節剤としては、MTP抑制剤、HMG CoAレダクターゼ抑制剤、スクアレン・シンセターゼ抑制剤、フィブリック酸誘導体、PPAR α アゴニスト、PPAR二元 α/γ アゴニスト、PPAR δ アゴニスト、ACAT抑制剤、リポキシゲナーゼ抑制剤、コレステロール吸収抑制剤、回腸Na⁺/胆汁酸コトランスポーター抑制剤、LDLレセプタ活性のアップレギュレーター、コレステリルエステル・トランスファーたん白抑制剤、胆汁酸金属イオン封鎖剤、および／またはニコチン酸およびその誘導体の1、2、3種以上が挙げられる。

20

【0083】

本発明で使用されるMTP抑制剤としては、U. S. 特許No. 5595872、5739135、5712279、5760246、5827875、5885983、およびU. S. 特許出願No. 09/175180（1998年10月20日出願、現U. S. 特許No. 5962440）に開示のMTP抑制剤が含まれる。上記特許および出願のそれぞれに開示の好ましいMTP抑制剤が、それぞれ好ましい。

【0084】

上記U. S. 特許および出願の全てを、参考までに本明細書に導入する。

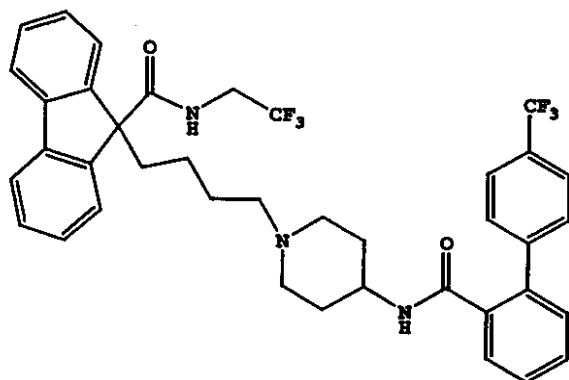
本発明に従って使用される最も好ましいMTP抑制剤としては、U. S. 特許No. 5739135、5712279および5760246に記載の好ましいMTP抑制剤が含まれる。

30

【0085】

最も好ましいMTP抑制剤は、式：

【化36】



40

の9-[4-[4-[[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ]-1-ピペリジニル]ブチル]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9H-フ

50

ルオレンー９ーカルボキサミドである。

【0086】

低脂血症剤は、HMG CoAレダクターゼ抑制剤であってもよく、たとえば、これらに限定されるものではないが、U. S. 特許No. 3983140に開示のメバスタチンおよび関連化合物；U. S. 特許No. 4231938に開示のロバスタチン（メビノリン）および関連化合物；U. S. 特許No. 4346227に開示のプラバスタチンおよび関連化合物；U. S. 特許No. 4448784および4450171に開示のシンバスタチンおよび関連化合物が挙げられる。

【0087】

本発明で使用する他のHMG CoAレダクターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものではないが、U. S. 特許No. 5354772に開示のフルバスタチン、U. S. 特許No. 5006530および5177080に開示のセリバスタチン、U. S. 特許No. 4681893、5273995、5385929および5686104に開示のアトルバスタチン、U. S. 特許No. 5011930に開示のピタバスタチン（日産／三共のニスバスタチン（NK-104）またはイタバスタチン）、U. S. 特許No. 5260440に開示の塩野義－アストラ／ゼネカのロスバスタチン（ビスバスタチン（ZD-4522））およびU. S. 特許No. 5753675に開示の関連スタチン化合物、U. S. 特許4613610に開示のメバロノラクトン誘導体のピラゾール類縁体、PCT出願WO86/03488に開示のメバロノラクトン誘導体のインデン類縁体、U. S. 特許No. 4647576に開示の6-[2-(置換ピロール-1-イル)アルキル]ピラン-2-オンおよびその誘導体、PCT出願WO86/07054に開示のメバロノラクトンのジクロロアセテート、イミダゾール類縁体、サール（Searle）のSC-45355（3-置換ペンタンジ酸誘導体）、フランス特許No. 2596393に開示の3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロパン-ホスホン酸誘導体、ヨーロッパ特許出願No. 0221025に開示の2, 3-ジ置換ピロール、フランおよびチオフエン誘導体、U. S. 特許No. 4686237に開示のメバロノラクトンのナフチル誘導体、U. S. 特許No. 4499289に開示のオクタヒドロナフタレン化合物、ヨーロッパ特許出願No. 0142146A2に開示のメビノリン（ロバスタチン）のケト類縁体、およびU. S. 特許No. 5506219および5691322に開示のキノリンおよびピリジン誘導体が挙げられる。

【0088】

加えて、本発明での使用に好適で、HMG CoAレダクターゼの抑制に有用なホスフィン酸化合物は、GB2205837に開示されている。

本発明での使用に好適なスクアレン・シンセターゼ抑制剤としては、これらに限定されるものではないが、U. S. 特許No. 5712396に開示の α -ホスホノスルホネート、Billerらの「J. Med. Chem.」（Vol. 31、No. 10、1869-1871頁、1988年）に開示の、イソプレノイド（ホスフィニルメチル）ホスホネートを含むもの、並びに他の公知のスクアレン・シンセターゼ抑制剤、たとえばU. S. 特許No. 4871721および4924024、およびBiller S. A.、Neuenschwander K.、Ponpipom M. M. およびPoulter C. D. の「Current Pharmaceutical Design」（2、1-40、1996年）に開示のものが挙げられる。

【0089】

さらに、本発明での使用に好適な他のスクアレン・シンセターゼ抑制剤としては、P. Ortiz de Montellano らの「J. Med. Chem.」（20、243-249、1977年）に開示のテルペノイド・ピロホスフェート、Corey およびVolante の「J. Am. Chem. Soc.」（98、1291-1293、1976年）に開示のファルネシル・ジホスフェート類縁体Aおよびプレスクアレン・ピロホスフェート（PSQ-PP）類縁体、McClard R. W. らの「J. A. C. S.」（109、5544、1987年）に記載のホスフィニルホスホネート、およびC

10

20

30

40

50

apson T. L. の PhD 論文「Dept. Med. Chem.」(ユタ大学、アブストラクト、目次、16、17、40-43、48-51頁、要約、1987年6月)に記載のシクロプロパン化合物が挙げられる。

【0090】

本発明での使用に好適な他の低脂血症剤としては、これらに限定されるものでないが、フィブリック酸誘導体、たとえばフェノフィブレート、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クリノフィブレート等、プロブコール、および U. S. 特許 No. 3674836 に開示の関連化合物(プロブコールとゲムフィブロジルが好ましい)、胆汁酸金属イオン封鎖剤、たとえばコレステラミン、コレステポールおよび DEAE-セファデックス (Sechalex (登録商標)、Pollicexide (登録商標)) およびコレスタゲル (三共/ゲルテックス)、並びにリポスタビル (Rhône-Poulenc)、エーザイ E-5050 (N-置換エタノールアミン誘導体)、イマニキシル (HOE-402)、テトラヒドロリプスタチン (THL)、イスタグマスタニルホスホリルコリン (istigmastanylphosphorylcholine (SPC、ロッシュ)、アミノシクロデキストリン (田辺製薬)、味の素 AJ-814 (アズレン誘導体)、メリナミド (住友)、サンド 58-035、アメリカン・シアナミド CL-277082 および CL-283546 (ジ置換尿素誘導体)、ニコチン酸 (ニアシン)、アシピモックス (acipimox)、アシフラン、ネオマイシン、p-アミノサリチル酸、アスピリン、U. S. 特許 No. 4759923 に開示のポリ (ジアリルメチルアミン) 誘導体、第4級アミン・ポリ (ジアリルジメチルアンモニウム・クロリド) および U. S. 特許 No. 4027009 に開示のイオネン化合物、および他の公知の血清コレステロール低下剤が挙げられる。

【0091】

他の低脂血症剤は、たとえば「Drugs of the Future」(24、9-15、1999年、Avasimibe) ; Nicolosi らの「Atherosclerosis」(Shannon Ireland、137(1)、77-85、1998年)、"ACAT抑制剤、CL-1011はハムスターにおける大動脈脂肪線条領域の予防および後退に有効である" ; Ghiselli Giancarlo の「Cardiovasc. Drug Rev.」(16(1)、16-30、1998年)、"FCE 27677の薬理学的プロフィール：ApoB100含有リポたん白の肝分泌の選択的抑制によって仲介される効力ある低脂血症活性を持つ新規なACAT抑制剤" ; Smith C. らの「Bioorg. Med. Chem. Lett.」(6(1)、47-50、1996年)、"RP73165：生理学的に利用できるアルキルスルフィニル-ジフェニルイミダゾールACAT抑制剤" ; Krause 編：Ruffolo Robert R, Jr.、Hollinger Manfred A. の「Inflammation：Mediators Pathways」(173-198、1995年、出版者：フロリダ州ボカ・レイトンのCRC)、"ACAT抑制剤：実験動物における低脂血症および抗アテローム硬化活性の生理的メカニズム" ; Sliskovic らの「Curr. Med. Chem.」(1(3)、204-225、1994年)、"ACAT抑制剤：潜在的抗アテローム硬化剤" ; Stout らの「Chemtracts：Org. Chem.」(8(6)、359-362、1995年)、"アシル-CoAの抑制剤：低コレステロール血症剤としてのコレステロールO-アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 6. 脂質調整活性を持つ最初の水溶性ACAT抑制剤 アシル-CoAの抑制剤：コレステロール・アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 7. 高い低コレステロール血症活性を持つ一連の置換N-フェニル-N'-[(1-フェニルシクロペンチル)メチル]尿素の開発" に開示のACAT抑制剤 (抗アテローム硬化活性をも有する)、または TS-962 (大正製薬)、並びに F-1394、CS-505、F-12511、HL-004、K-10085 および YIC-C8-434 であってもよい。

【0092】

低脂血症剤は、LDLレセプタ活性のアップレギュレーター、たとえば MD-700 (大

正製薬) および L Y 2 9 5 4 2 7 (イーライ・リリー) であってよい。

低脂血症剤は、コレステロール吸収抑制剤、好ましくはシエリングープラウの S C H 4 8 4 6 1 (e z e t i m i b e) 並びに「A t h e r o s c l e r o s i s」(115、45-63、1995年) および「J. M e d. C h e m.」(41、973、1998年) に開示のものであってよい。

【0093】

他の脂質剤または脂質調節剤は、コレステロール・トランスファーたん白抑制剤 (C E T P)、たとえば P f i z e r (ファイザー) の C P-5 2 9 4 1 4 並びに W O / 0 0 3 8 7 2 2 および E P 8 1 8 4 4 8 (バイエル) および E P 9 9 2 4 9 6 に開示のもの、および P h a r m a c i a の S C-7 4 4 および S C-7 9 5 並びに C E T i-1 および J T T-7 0 5 であってよい。 10

低脂血症剤は、回腸 Na^+ / 胆汁酸コトランスポーター抑制剤、たとえば「D r u g s o f t h e F u t u r e」(24、425-430、1999年) に開示のものであってよい。

本発明の医薬組合せで使用する A T P シトレートリアーゼ抑制剤としては、たとえば U. S. 特許 N o. 5 4 4 7 9 5 4 に開示のものが挙げられる。

【0094】

また他の脂質剤としては、たとえば W O 0 0 / 3 0 6 6 5 に開示の単離した大豆たん白、大豆たん白濃厚液または大豆粉を含むフィトエストラゲン化合物、並びにゲニステイン、ダイゼイン (d a i d z e i n)、グリシチンまたはエコール (e q u o l) などのイソフラボン、または W O 2 0 0 0 / 0 1 5 2 0 1 に開示のフィトステロール、フィトスタノールもしくはトコトリエノール； 20

【0095】

E P 6 7 5 7 1 4 に開示のベーターラクタムコレステロール吸収抑制剤；
L X R アゴニスト、P P A R α -アゴニストおよび／または F X R アゴニストなどの H D L アップレギュレーター；

E P 1 0 2 2 2 7 2 に開示の α -グルコシダーゼ抑制剤、アルドース・レダクターゼ抑制剤および／または L D L 異化プロモータ；

D E 1 9 6 2 2 2 2 2 に開示のナトリウム-プロトン交換抑制剤；

U. S. 特許 N o. 5 6 9 8 5 2 7 および G B 2 3 0 4 1 0 6 に開示の L D L-レセプターインデューサまたはステロイドグルコシド； 30

【0096】

W O 9 4 / 1 5 5 9 2 に開示のベーターカロテン、アスコルビン酸、 α -トコフェロールまたはレチノールなどの抗酸化薬、並びにビタミン C および葉酸などの抗ホモシステイン剤、ホレート、ビタミン B 6、ビタミン B 1 2 およびビタミン E；

W O 9 7 / 3 5 5 7 6 に開示のイソニアジド (i s o n i a z i d)；

W O 9 7 / 4 8 7 0 1 に開示のコレステロール吸収抑制剤、H M G-C o A シンターゼ抑制剤またはラノステロール・デメチラーゼ抑制剤；

脂血異常症を処置する P P A R δ アゴニスト；または

W O 2 0 0 0 / 0 5 0 5 7 4 に開示のステロール調整要素結合たん白-I (S R E B P-1)、たとえばセラミドなどのスフィンゴリピド、または中性スフィンゴミエリナーゼ (N-S M a s e) もしくはそのフラグメントが挙げられる。 40

【0097】

好ましい低脂血症剤は、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチンおよびロスバスタチン、並びにニアシンおよび／またはコレスタゲル (c h o l e s t a g e l) である。

上記 U. S. 特許を、参考までに本発明に導入する。使用される量および用量決定は、ザ・フィジシャンズ・デスク・リファレンス (t h e P h y s i c i a n s ' D e s k R e f e r e n c e) および／または上述の特許の記載に準ずるか、さもなければ当該分野の公知に準ずる。

【0098】

使用される式 I の本発明化合物と低脂血症剤（存在する場合）の重量比は、約 500 : 1 ~ 1 : 500、好ましくは約 100 : 1 ~ 1 : 100 の範囲内にある。

投与量は、患者の年令、体重および状態、並びに投与ルート、投与剤形、生活規制および所望結果に従って、注意して調整しなければならない。

【0099】

低脂血症剤もしくは他の脂質剤または脂質調節剤の用量および処方については、上述した種々の特許および出願に開示されている。

適用可能な場合に使用される他の低脂血症剤もしくは他の脂質剤または脂質調節剤の用量および処方については、ザ・フィジシャンズ・デスク・リファレンスの最新版の記載に準ずる。 10

【0100】

経口投与の場合、MTP 抑制剤を約 0.01 ~ 500 mg、好ましくは約 0.1 ~ 100 mg の量で 1 日 1 ~ 4 回に分けて使用すれば、満足な結果を得ることができる。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、MTP 抑制剤を約 1 ~ 500 mg、好ましくは約 2 ~ 400 mg、より好ましくは約 5 ~ 250 mg の量（1 日 1 ~ 4 回に分けて）で含有する。

【0101】

経口投与の場合、HMG CoA レダクターゼ抑制剤、たとえばプラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンまたはセリバスタチンをザ・フィジシャンズ・デスク・リファレンスに記載の使用量、たとえば約 1 ~ 2000 mg、好ましくは約 4 ~ 200 mg の量で使用すれば、満足な結果を得ることができる。 20

スクアレン・シンセターゼ抑制剤は、約 10 ~ 2000 mg、好ましくは約 25 ~ 200 mg の量で使用されてよい。

【0102】

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、HMG CoA レダクターゼ抑制剤を約 0.1 ~ 100 mg、好ましくは約 0.5 ~ 80 mg、より好ましくは約 1 ~ 40 mg の量で含有する。

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、スクアレン・シンセターゼ抑制剤を約 10 ~ 500 mg、好ましくは約 25 ~ 200 mg の量で含有する。 30

【0103】

抗アテローム硬化剤としては、15-リポキシゲナーゼ（15-LO）抑制剤を含むリポキシゲナーゼ抑制剤、たとえば WO 97/12615 に開示のベンズイミダゾール誘導体、WO 97/12613 に開示の 15-LO 抑制剤、WO 96/38144 に開示のイソチアゾロン化合物、および Sendobry らの「Brit. J. Pharmacology」（120、1199-1206、1997 年），“重大な抗酸化特性を欠く高選択的 15-リポキシゲナーゼ抑制剤による、ラビットにおけるダイエット誘発アテローム硬化の減衰”および Cornicelli らの「Current Pharmaceutical Design」（5、11-20、1999 年），“15-リポキシゲナーゼおよびその抑制剤：血管病に対する新規治療標的”に開示の 15-LO 抑制剤が挙げられる。 40

【0104】

式 I の化合物と低脂血症剤は、同一の経口投与剤形にていっしょに、あるいは同時に投与される別々の経口投与剤形にて使用されてよい。

上記した組成物は、1 日 1 回の単一用量または 2 ~ 4 回の分割用量で、上述の投与剤形にて投与されてよい。患者への投与は、低用量の医薬組合せで開始し、次いで徐々に高用量に上げた医薬組合せで行なうのが望ましい。

【0105】

式 I の HMG-CoA レダクターゼ抑制剤と組合せて必要に応じて使用しうる抗糖尿病剤としては、インスリン分泌促進薬もしくはインスリン感作物質を含む抗糖尿病剤または抗 50

高血糖症剤の1、2、3種以上であって、ビグアニド化合物、スルホニル尿素化合物、アルドース・レダクターゼ抑制剤、グルコシダーゼ抑制剤、チアゾリジンジオン化合物などのPPAR γ アゴニスト、PPAR α アゴニスト（たとえばフィブリック酸誘導体）、PPAR δ アンタゴニストもしくはアゴニスト、aP2抑制剤、PPAR α/γ 二元アゴニスト、ジペプチジル・ペプチダーゼIV（DP4）抑制剤、SGLT2抑制剤、グリコゲン・ホスホリラーゼ抑制剤、および／またはメグリチニド化合物、並びにインスリン、および／またはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）、および／またはPTP-1B抑制剤（たん白チロシン・ホスファターゼ-1B抑制剤）を包含しうる。

【0106】

抗糖尿病剤は、経口抗高血糖症剤、好ましくはビグアニド、たとえばメトホルミンもしくはフェンホルミンまたはそれらの塩、好ましくはメトホルミンHClであってよい。抗糖尿病剤がビグアニドである場合、使用される式Iの化合物とビグアニドの重量比は、約0.001：1～10：1、好ましくは約0.01：1～5：1の範囲内にある。

【0107】

また抗糖尿病剤は、好ましくはスルホニル尿素化合物、たとえばグリブリド（グリベンクラミドとしても公知）、グリメピリド（U. S. 特許No. 4379785に開示）、グリピジド、グリクラジドまたはクロルプロパミド、 β -細胞のATP-依存チャンネルに作用する他の公知のスルホニル尿素化合物または他の抗高血糖症剤であってもよく（グリブリドおよびグリピジドが好ましい）、これらは同一のまたは別々の経口投与剤形で投与されてよい。

【0108】

使用される式Iの化合物とスルホニル尿素化合物の重量比は、約0.01：1～100：1、好ましくは約0.02：1～5：1の範囲内にある。

また経口抗糖尿病剤は、グルコシダーゼ抑制剤、たとえばアカーボース（U. S. 特許No. 4904769に開示）またはミグリトール（U. S. 特許No. 4639436に開示）であってもよく、これらは同一のまたは別々の経口投与剤形で投与されてよい。

【0109】

使用される式Iの化合物とグルコシダーゼ抑制剤の重量比は、約0.01：1～100：1、好ましくは約0.05：1～10：1の範囲内にある。

【0110】

式Iの化合物は、PPAR γ アゴニスト、たとえばチアゾリジンジオン経口抗糖尿病剤または他のインスリン感作物質（NIDDM患者においてインスリン感受性効果を有する）、たとえばトログリタゾン（ワーナー・ランバートのRezulin（登録商標）、U. S. 特許No. 4572912に開示）、ロシグリタゾン（SKB）、ピオグリタゾン（武田）、三菱のMCC-555（U. S. 特許No. 5594016に開示）、グラクソウェルカムのGL-262570、エングリタゾン（CP-68722、ファイザー）またはダーグリタゾン（CP-86325、ファイザー）、イサグリタゾン（MIT/J&J）、JTT-501（JPNT/P&U）、L-895645（メルク）、R-119702（三共/WL）、NN-2344（Dr. Reddy/NN）、またはYM-440（山之内）、好ましくはロシグリタゾンおよびピオグリタゾンと組合せて、使用されてよい。

【0111】

使用される式Iの化合物とチアゾリジンジオンの重量比は、約0.01：1～100：1、好ましくは約0.05：1～10：1の範囲内にある。

経口抗糖尿病剤の、約150mg以下の量のスルホニル尿素化合物およびPPAR γ アゴニストを、式Iの化合物と共に、単一錠剤に混入する。

【0112】

また式Iの化合物は、抗高血糖症剤、たとえばインスリンと、またはグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）もしくは擬似（mimetic）、たとえばGLP-1（1-36）アミド、GLP-1（7-36）アミド、GLP-1（7-37）（Habenerの

10

20

30

40

50

U. S. 特許 No. 5614492 に開示、その開示を参考までに本発明に導入)、並びに AC2993 (Amylen) および LY-315902 (リリー) と組合せて使用されてよく、これらは注射、鼻腔内、吸入を介して、または経皮もしくはバツカル部材で投与されてよい。

【0113】

存在する場合のメトホルミン、スルホニル尿素化合物、たとえばグリブリド、グリメピリド、グリピリド、グリビジド、クロルプロパミドおよびグリクラジドおよびグルコシダーゼ抑制剤アカーボースまたはミグリトールまたはインスリン (注射、肺、バツカル、または経口) は、上述の処方で、かつザ・フィジシャンズ・デスク・リファレンス (PDR) に記載の量および投与法で使用する。

10

【0114】

存在する場合のメトホルミンまたはその塩は、1日当たり約500~2000mg範囲内の量で使用でき、該量を1日1回の単一用量または2~4回の分割用量で投与しうる。

存在する場合のPPAR抗糖尿病剤は、約0.01~2000mg/日範囲内の量で使用でき、該量を1日1回の単一用量または2~4回の分割用量で投与しうる。

【0115】

存在する場合のインスリンおよび上記他の抗糖尿病剤は、ザ・フィジシャンズ・デスク・リファレンスに記載の処方、量および投与法で使用する。

存在する場合のGLP-1ペプチドまたは擬似は、経口バツカル製剤で、鼻腔投与または参考までに本発明に導入するU. S. 特許 No. 5346701 (セラテック)、5614492 および 5631224 に記載の如く非経口で投与しうる。

20

【0116】

また抗糖尿病剤または他の脂質剤は、PPAR α/γ 二元アゴニストなどのPPAR調節剤、たとえばAR-HO39242 (アストラ/ゼネカ)、GW-409544 (グラクソウエルカム)、KRP297 (キョーリン メルク) 並びにムラカミらの「Diabetes」(47、1841-1847、1998年)、“新規インスリン感作物質は、ペルオキシソーム増殖-賦活レセプタ・アルファ (PPARアルファ) およびPPARガンマのコリガンドとして作用する。ザッカー脂肪過多症ラットの肝臓における異常脂質代謝のPPARアルファ賦活に関する効果”；およびU. S. 特許出願 No. 09/664598 (2000年9月18日出願) (代理人ファイルLA29) (これらの開示を参考までに本発明に導入する) に開示のものであってもよく、またこれらに記載の投与量を採用でき、かつそこで好ましいとされた化合物は本発明での使用にも好ましい。

30

【0117】

抗糖尿病剤は、たとえばU. S. 特許出願 No. 09/679027 (2000年10月4日出願) (代理人ファイルLA49) に開示のSGLT2抑制剤であってよく、そこに記載の投与量を採用できる。上記出願で好ましいとされた化合物が好ましい。

【0118】

抗糖尿病剤は、たとえばU. S. 特許出願 No. 09/391053 (1999年9月7日出願) およびU. S. 特許出願 No. 09/519079 (2000年3月6日出願) (代理人ファイルLA27) に開示のaP2抑制剤であってよく、これらに記載の投与量を採用する。上記出願で好ましいとされた化合物が好ましい。

40

【0119】

抗糖尿病剤は、たとえばU. S. 特許出願 No. 09/788173 (2001年2月16日出願) (代理人ファイルLA50)、WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (プロビオドラッグ)、WO99/67278 (プロビオドラッグ)、WO99/61431 (プロビオドラッグ) に開示のDP4抑制剤；Hughesらの「Biochemistry」(38(36)、11597-11603、1999年) に開示のNVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-シアノピリジン-2-イル) アミノ] エチル] アミノ] アセチル] -2-シアノー (S) -ピロリジン) (Novartis) (好ましい)；ヤマダらの「Bioorg. & Med. Chem. Lett

50

。」(8、1537-1540、1998年)に開示のTSL-225(トリプトフィル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸); Ashworthらの「Bioorg. & Med. Chem. Lett.」(Vol. 6、No. 22、1163-1166および2745-2748頁、1996年)に開示の2-シアノピロリジド化合物および4-シアノピロリジド化合物であってよく、これらに記載の投与量を採用する。

【0120】

本発明の式Iの化合物と組合せて必要に応じて使用しうるメグリチニドは、レパグリニドまたはStarlix(登録商標)(Novartis)、ナテグリニド(Novartis)またはKAD1229(PF/キッセイ)であってよく、レパグリニドが好ましい 10

。抗糖尿病剤は、たとえばWO99/64002に開示のスピロペリジンなどのメラノコルチン・レセプタアゴニストであってよい。

【0121】

使用される式IのHMG CoAレダクターゼ抑制剤とメグリチニド、PPAR調節剤、たとえばPPAR γ アゴニスト、PPAR α アゴニスト、PPAR δ アゴニストまたはアンタゴニスト、PPAR α/γ 二元アゴニスト、aP2抑制剤、DP4抑制剤またはSGLT2抑制剤または他の抗糖尿病剤の重量比は、約0.01:1~100:1、好ましくは約0.05:1~10:1の範囲内にある。

【0122】

式IのHMG CoAレダクターゼ抑制剤と共に任意に使用しうる他の治療剤としては、ベータ3アドレナリン作用アゴニストを含む抗肥満剤、リパーゼ抑制剤、セロトニン(およびドパミン)再摂取抑制剤、aP2抑制剤、甲状腺レセプタベータ薬、食欲抑制薬、PTP-1B抑制剤、PPAR γ アンタゴニストを含むPPAR調節剤、PPAR α アゴニスト、PPAR δ アンタゴニスト、CKKアゴニスト、レプチン・レセプタ賦活剤などのレプチン抑制剤、神経ペプチドYアンタゴニスト、メラノコルチン-4-レセプタ(MC4R)アゴニスト、脂肪酸酸化アップレギュレーターまたはインデューサ(たとえばFamoxin(登録商標)Genset)の1、2、3種以上であってもよい。

【0123】

式Iの化合物と組合せて任意に使用しうるベータ3アドレナリン作用アゴニストは、AJ 9677(武田/大日本)、L750355(メルク)もしくはCP331648(ファイザー)、またはU.S. 特許No. 5541204、5770615、5491134、5776983および5488064に開示の他の公知ベータ3アゴニストであってよく、AJ 9677、L750355およびCP331648が好ましい。 30

【0124】

式Iの化合物と組合せて任意に使用しうる神経ペプチドYアンタゴニストとしては、WO 0113917(BMS)またはU.S. 特許No. 6218408(Synaptic)およびWO 0114376(万有)に記載のものが挙げられる。式Iの化合物と組合わせて任意に使用しうるリパーゼ抑制剤は、オルリスタットまたはATL-962(Alizyme)であってよく、オルリスタットが好ましい。 40

【0125】

式Iの化合物と組合せて任意に使用しうるセロトニン(およびドパミン)再摂取抑制剤は、シブトラミン、トピラメート(ジョンソン・アンド・ジョンソン)またはアキソキン(Regeneron)であってよく、シブトラミンおよびトピラメートが好ましい。

式Iの化合物と組合せて任意に使用しうる甲状腺レセプタベータ化合物は、WO97/21993(U. Cal SF)、WO99/00353(カロビオ)、GB98/284425(カロビオ)およびU.S. 仮出願No. 60/183223(2000年2月17日出願)に開示の甲状腺レセプタリガンドであってよく、上記カロビオ出願およびU.S. 仮出願の化合物が好ましい。

【0126】

式 I の化合物と組合せて任意に使用しうる食欲抑制薬は、デキサンフェタミン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミンまたはマチンドールであってよく、デキサンフェタミンが好ましい。

本発明で使用する CCKA アゴニストとしては、グラクソースミスクラインの G I - 181771 およびサノフィの S R 146131 が挙げられる。

【0127】

抗肥満剤および／または抗糖尿病剤であってもよい PTP-1B 抑制剤としては、WO 99/585521、WO 99/58518、WO 99/58522 および WO 99/61435 に開示のものが挙げられる。

使用される抗肥満剤は、ファイザーの P 57 または C P - 644673 (フィットファームからライセンス認可) であってもよい。

上記種々の抗肥満剤は、式 I の化合物と同一の投与剤形または異なる投与剤形で、かつ一般に当該分野もしくは P D R で公知の投与量および生活規制で投与されてよい。

本発明の H M G C o A レダクターゼ抑制剤と組合せて使用しうる抗高血圧剤としては、ACE 抑制剤、アンギオテンシン I I レセプタ・アンタゴニスト、カンドキサトリルなどの N E P 抑制剤、N E P / A C E 抑制剤、並びにカルシウムチャネル遮断薬 (たとえばベラパミールおよびアンロジピン・ベシレート)、T-チャネルカルシウム・アンタゴニスト (たとえばミベフラジル)、 β -アドレナリン作用遮断薬、利尿薬、 α -アドレナリン作用遮断薬 (たとえばドキサゾシン・メシレートおよびテトラゾシン H C l)、二元作用レセプタ・アンタゴニスト (D A R A)、心不全薬 (たとえばジゴキシン)、および他の抗高血圧剤が挙げられる。

【0128】

本発明で使用するアンギオテンシン変換酵素抑制剤としては、メルカプト (-S-) 成分を含有するもの、たとえば上記 O n d e t t i らの U. S. 特許 N o. 4046889 に開示の置換プロリン誘導体 [カプトプリル、すなわち 1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリンが好ましい] および U. S. 特許 N o. 4316906 に開示の置換プロリンのメルカプトアシル誘導体 [ゾフェノプリルが好ましい] が挙げられる。

【0129】

本発明で使用するメルカプト含有 ACE 抑制剤の他の具体例としては、「C l i n. E x p. P h a r m a c o l. P h y s i o l.」(10:131、1983 年) に開示のレンチアプリル (フェンチアプリル、参天) ; およびピボプリルおよび Y S 980 が挙げられる。

本発明で使用するアンギオテンシン変換酵素抑制剤の他の具体例としては、上記 U. S. 特許 N o. 4374829 に開示のもの [N-(1-エトキシカルボニル-3-フェニルプロピル)-L-アラニル-L-プロリン、すなわち、エナラプリルが好ましい]、U. S. 特許 N o. 4452790 に開示のホスホネート置換アミノもしくはイミノ酸またはその塩 [(S)-1-[6-アミノ-2-[[ヒドロキシー (4-フェニルブチル) ホスフィニル] オキシ]-1-オキソヘキシル]-L-プロリンまたはセロナプリルが好ましい]、U. S. 特許 N o. 4168267 に開示のホスフィニルアルカノイルプロリン化合物 [ホシノプリルが好ましい]、U. S. 特許 N o. 4337201 に開示のホスフィニルアルカノイル置換プロリン化合物、および U. S. 特許 N o. 4432971 に開示のホスホンアミデート化合物が挙げられる。

【0130】

本発明で使用する ACE 抑制剤の他の具体例としては、ヨーロッパ特許出願 N o. 80822 および 60668 に開示のビーチャムの B R L 36378 ; 「C. A.」(102:72588 v) および 「J a p. J. P h a r m a c o l.」(40:373、1986 年) に開示の中外の M C - 838 ; U. K. 特許 N o. 2103614 に開示のチバーガイギーの C G S 14824 [3-([1-エトキシカルボニル-3-フェニル (1S)-プロピル] アミノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(3S)-

ベンズアゼピン-1-酢酸HCl] およびU. S. 特許No. 4473575に開示のCGS16617 [3(S)-[[(1S)-5-アミノ-1-カルボキシペンチル] アミノ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-1-エタン酸]; 「Eur. Therap. Res.」(39:671、1986年)(40:543、1986年)に開示のセタプリル(アラセプリル、大日本); ヨーロッパ特許No. 79-022および「Curr. Ther. Res.」(40:74、1986年)に開示のラミプリル(ヘキスト); 「Arzneimittelforschung」(34:1254、1985年)に開示のRu44570(ヘキスト); 「J. Cardiovasc. Pharmacol.」(9:39、1987年)に開示のシラザプリル(ホフマン-ラ・ロッシュ); 「FEBS Lett.」(165:201、1984年) 10
 に開示のR31-2201(ホフマン-ラ・ロッシュ); U. S. 特許No. 4385051に開示のリシノプリル(メルク)、インドラプリル(デラプリル); 「J. Cardiovasc. Pharmacol.」(5:643, 655、1983年)に開示のインドラプリル(シエリング); 「Acta. Pharmacol. Toxicol.」(59(Supp. 5):173、1986年)に開示のスピラプリル(シエリング); 「Eur. J. Clin. Pharmacol.」(31:519、1987年)に開示のペリンドプリル(Servier); U. S. 特許No. 4344949に開示のキナプリル(ワーナー-ランバート)および「Pharmacologist」(26:243、266、1984年)に開示のCI925(ワーナー-ランバート) ([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[1-(エトキシカルボニル)-3- 20
 フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシ-3-イソキノリンカルボン酸HCl); 「J. Med. Chem.」(26:394、1983年)に開示のWY-44221(Wyeth)が挙げられる。

【0131】

好ましいACE抑制剤は、カプトプリル、ホシノプリル、エナラプリル、リシノプリル、キナプリル、ベナゼプリル、フェンチアプリル、ラミプリルおよびモエキシプリルである。

またNEP/ACE抑制剤を本発明で使用でき、すなわち、これらは中性エンドペプチダーゼ(NEP)抑制活性およびアンギオテンシン変換酵素(ACE)抑制活性を有する。本発明での使用に好適なNEP/ACE抑制剤の具体例としては、U. S. 特許No. 5362727、5366973、5225401、4722810、5223516、4749688、5552397、5504080、5612359、5525723および 30
 ヨーロッパ特許出願No. 0599444、0481522、0599444、0595610、0534363A2、534396および534492、0629627A2に開示のものが挙げられる。

【0132】

上記特許および出願で好ましいとされたNEP/ACE抑制剤およびその投与量が好ましく、これらU. S. 特許を参考までに本発明に導入する。最も好ましいのは、オマパトリラット、ゲモパトリラット ([S[(R*, R*)]-ヘキサヒドロ-6-[(2-メル 40
 カプト-1-オキソ-3-フェニルプロピル)アミノ]-2, 2-ジメチル-7-オキソ-1H-アゼピン-1-酢酸) およびCGS30440である。

本発明での使用に好適なアンギオテンシンIIレセプタ・アンタゴニスト(本発明ではアンギオテンシンIIアンタゴニストあるいはAIIアンタゴニストとも称する)としては、これらに限定されるものでないが、アーベサタン、ロサタン、バルサタン、カンデサタン、タソサタンまたはエプロサタンが挙げられ、アーベサタン、ロサタンまたはバルサタンが好ましい。

【0133】

好ましい経口投与剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、ACE抑制剤またはAIIアンタゴニストを約0.1~500mg、好ましくは約5~200mg、より好ましくは約 50

10～150mg範囲内の量で含有する。

非経口投与の場合、ACE抑制剤、アンギオテンシンIIアンタゴニストまたはNEP／ACE抑制剤は、約0.005～10mg/kg、好ましくは約0.01～1mg/kg範囲内の量で使用される。

【0134】

薬物が静脈内投与される場合、それは通常のビヒクル、たとえば蒸留水、食塩水、リンゲル液または他の通常の担体にて配合される。

ACE抑制剤やAIIアンタゴニストの好ましい投与量は、ザ・フィジシャnz・デスク・リファレンス(PDR)の最新版に記載されていることが理解されるだろう。

本発明での使用に好適な二元作用レセプタ・アンタゴニスト(DARA)としては、U. S. 特許出願No. 09/513779(2000年2月25日出願)および09/604322(2000年6月26日出願)に開示のものが挙げられる。 10

【0135】

本発明での使用に好適な好ましい抗高血圧剤の他の具体例としては、オマパトリラット(Vanlev、登録商標)、ゲモパトリラット、アンロジピン・ベシレート(Norvasc、登録商標)、プラゾシンHCl(Minipress、登録商標)、ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、ニソルジピン(nisoldipine)、イスラジピン(isradipine)、ニカルジピン(nicardipine)、ベータ遮断薬、たとえばナドロール、アテノロール(Tenormin、登録商標)、ソタロール、テラゾシン、ドキサゾシン、カルベジロール(carvedilol)、プロ 20
プラノロール、およびクロニジンHCl(Catapress、登録商標)が挙げられる。

【0136】

式Iの化合物と組合せて使用しうる利尿薬としては、ヒドロクロチアジド、トラセミド、フロセミド、スピロノラクトンおよびインダパミドが挙げられる。

本発明の化合物Iと組合せて使用しうる抗血小板剤としては、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、アブシキシマブ、チロフィバン、エプチフィバチド、アナグレリドおよびイフェトロバンが挙げられ、クロピドグレルおよびアスピリンが好ましい。

【0137】

抗高血圧剤、利尿薬および抗血小板剤は、PDRに記載の量で使用されてよい。イフェトロバンは、U. S. 特許No. 5100889に記載の量で使用されてよい。 30

本発明のHMG CoAレダクターゼ抑制剤と共に本発明での使用に好適な抗アルツハイマー剤または抗痴呆剤としては、タクリンHCl(Cognex、登録商標)およびドネペジル(donepezil)(Aricept、登録商標)、並びにγ-セクレターゼ抑制剤、β-セクレターゼ抑制剤および／または抗高血圧剤が挙げられる。使用される投与量は、PDRに記載されている。

【0138】

本発明のHMG CoAレダクターゼ抑制剤と組合せて本発明での使用に好適な抗骨粗しょう症剤としては、副甲状腺ホルモンまたはビスホスホネート、たとえばMK-217(アレンドロネート)(Fosamax、登録商標)並びにCaレセプタ・アゴニストおよびプロゲスチン・レセプタ・アゴニストが挙げられる。使用される投与量は、PDRに記載がある。 40

存在する場合のホルモン交換治療剤は、PDRの最新版に記載の投与量で使用される。かかる治療剤の具体例としては、選択的エストロゲン・レセプタ調節剤(SERM)、たとえばラロキシフェン(raloxifen)、タモキシフェン(tamoxifen)またはラソキシフェン(lasoxifen)が挙げられる。

【0139】

また本発明のHMG CoAレダクターゼ化合物は、たとえばWO2000/053605に開示のチロシン・キナーゼ抑制剤と組合せて使用することもできる。

本発明での使用に好適な選択的アンドロゲン・レセプタ調節剤は、LGD-2226(リ 50

ガンド)であってよい。

本発明での使用に好適な抗不整脈剤としては、本明細書記載のソタロールおよびアミオデロムを含む β -遮断薬、本明細書記載のベラパミル、ニフェジピン、アンロジピン・ベシレートおよびジルチアゼムを含むカルシウムチャンネル遮断薬（これらはまた、ペースメーカーなどのデブリレーター (debrillator) 器具と組合せて使用しうる)；

【0140】

たとえばU. S. 特許No. 5316765、4933165、4929437に開示の補酵素Qsub. 10；

たとえばWO2000/003746に開示のIII型内皮細胞硝酸シンターゼをアップ調整する作用物質；

たとえばEP970694に開示の、多硫酸化グリコサミノグリカン (PSGAG)、グルコサミン、コンドロイチン硫酸 (CS)、ヒアルロン酸 (HA)、ペントサン多硫酸 (PPS)、ドキシサイクリンまたはミノサイクリンなどの軟骨保護化合物；

たとえばWO99/45913に開示のセレコキシブ (Celebrex、登録商標、サール) もしくはロフェコキシブ (Vioxx、登録商標、メルク) または糖たん白IIa/IIIbレセプタ・アンタゴニストおよびチロフィバン (tirofiban) もしくはアブシキシマブ (abciximab) などのシクロオキシゲナーゼ (COX) -2抑制剤；

【0141】

たとえばWO99/44609に開示の5-HT再摂取抑制剤；

血管拡張薬などの抗狭心症剤、たとえばイソソルビドジニトレートまたはニトログリセリン；

たとえばU. S. 特許出願No. 09/662448 (2000年9月14日出願) およびU. S. 仮出願No. 60/203335 (2000年5月11日出願) に開示の成長ホルモン分泌促進薬、およびMK-677 (メルク)、ファイザーのCP-424391およびリリーのLY444711；

【0142】

本明細書記載のACAT抑制剤およびリポキシゲナーゼ抑制剤などの抗アテローム硬化剤およびS-3013およびSB-435495 (れらは抗炎症剤でもある) などのホスホリパーゼA-2抑制剤；

抗感染剤、たとえばシプロフロキサシン、オフロキサシンおよびTequin (登録商標、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ) などのキノロン類、エリスロマイシンおよびクラリスロマイシン (Biaxin、登録商標、アボット)、およびアジスロマイシン (Zithromax、ファイザー) などのマクロライド系抗生物質；または

免疫抑制薬 (移植に用いる)、たとえばシクロスポリン、マイコフェノレート・モフェチル (mycophenolate mofetil)、アザチオプリン等が挙げられる。

【0143】

本明細書で用いる語句“抗腫瘍剤”とは、癌細胞の増殖を防止する化合物を指称する。一般に、本発明で用いる抗腫瘍剤は、(1) DNAを再現する細胞の能力を干渉するか、あるいは(2) 癌細胞にアポトシスを誘発することによって、癌細胞の増殖を防止する。

【0144】

本発明の医薬組合せの使用に好適な抗腫瘍剤の具体例としては、これらに限定されるものでないが、タキサン化合物などの微小管安定化剤、たとえばパクリタキセル (Taxol (登録商標) としても公知)、ドセタキセル (Taxotere (登録商標) としても公知)、7-O-メチルチオ-メチルパクリタキセル (U. S. 特許No. 5646176に開示)、3'-ト-ブチル-3'-N-ト-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニル-パクリタキセル (U. S. 特許出願No. 60/179965に開示、2000年2月3日出願、該出願の実施例17)、C-4メチルカーボネート・パクリタキセル (WO94/14

10

20

30

40

50

787に開示)、エポチロン、たとえばエポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デスオキシエポチロンA、デスオキシエポチロンB、[1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン(WO99/02514に開示)、[1S-[1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-4, 17-ジオキサビシクロ[14.1.0]-ヘプタデカン-5, 9-ジオン(U. S. 特許出願No. 09/506481に開示、2000年2月17日出願、該出願の実施例7および8)およびその誘導体; 微小球-崩壊剤; アルキル化剤; 代謝拮抗物質; エピドフィロトキシン; 抗腫瘍性酵素; トポイソメラーゼ抑制剤; プロカルバジン; ミトザントロン; プラチナ配位錯体; 生物学的レスポンス変性剤; 成長抑制剤; ホルモン/抗ホルモン治療剤; および造血成長因子が挙げられる。

10

【0145】

本発明の方法での使用に好適な他の抗腫瘍剤としては、これらに限定されるものでないが、アントラサイクリン族の薬物、ピンカ薬物、マイトマイシン、ブレオマイシン、細胞毒ヌクレオシド、デイスコデルモリド(discodermolide)、プテリジン族の薬物、ジイネン化合物(diynenes)、アロマターゼ抑制剤およびポドフィロトキシ

20

ンが挙げられる。上記にない種類で特に有用なメンバーとしては、たとえばドキソルビシン、カルミノマイシン、ダウノルビシン、アミノプテリン、メトトレキサート、メトプテリン、ジクロロメトトレキサート、マイトマイシンC、ポロフィロマイシン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、ゲムシタピン、サイトシン、アラビノシド、ポドフィロトキシンもしくはポドフィロトキシン誘導体、たとえばエトポシド、エトポシドホスフェートまたはテニポシド、メルファラン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ロイロシジン、ビンデシン、ロイロシン等が挙げられる。他の有用な抗腫瘍剤としては、エストラムスチン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ブレオマイシン、タモキシフェン、イホスファミド、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イダトレキサート(idatrexate)、トリメトトレキサート、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、カンプトセシン、CPT-11、トポテカン、ara-C、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンが挙げられる。

30

【0146】

本発明化合物と組合せて用いる治療剤の投与量について、他に特定した記載がなければ、PDRに明記されていることが理解されよう。

高コレステロール血症、高脂血症、高リポたん白血症、高トリグリセリド血症、またはアテローム硬化症および関連疾患、またはアルツハイマー病または骨粗しょう症、または前記の他の疾患を処置する本発明方法の実施に際し、使用される医薬組成物は、式Iの化合物を医薬用のビヒクルまたは希釈剤と共に、かつ他のコレステロール低下剤、骨粗しょう症剤、アルツハイマー剤、抗糖尿病剤および/または抗高脂血症剤および/または他の治療剤を伴ないもしくは伴なわずに含有する。

40

【0147】

かかる医薬組成物は、通常、固体または液体ビヒクルまたは希釈剤と所望投与の型式に適する種類の添加物、たとえば他と医薬的に許容しうる担体、賦形剤、結合剤等を用いて配合することができる。配合物はヒト、サル、イヌ等を含む哺乳類に対し、経口ルートで、たとえば錠剤、カプセル剤、ビーズ、顆粒または粉末の形状で投与するか、あるいは注射用製剤の形状の非経口ルートで投与することができ、または鼻腔内もしくは経皮パッチで投与することができる。

50

【0148】

典型的な固体配合物（製剤）は、約0.1～500mgの化合物Iを含有する。成人の場合の用量は好ましくは1日当たり0.5～1000mgで、1日1回の単一用量または2～4回の分割用量で投与でき、また1週間毎の単一用量（5～1000mg）も可能である。

典型的な注射用製剤は、250mgの化合物Iをバイアルに無菌的に入れ、無菌的に凍結乾燥し、かつ密封することによって製造される。使用の場合、バイアルの内容物を2mlの生理学的食塩水と混合して、注射用製剤を調製する。

【0149】

下記実施例およびその他で、以下に示す略語を使用する。

10

Ph = フェニル

Bn = ベンジル

i-Bu = イソブチル

Me = メチル

Et = エチル

TMS = トリメチルシリル

FMOC = フルオレニルメトキシカルボニル

Boc = t-ブトキシカルボニル

Cbz = カルボベンジルオキシまたはカルボベンゾキシまたはベンジルオキシカルボニル

DIPA = ジイソプロピルエチルアミン

20

PTSH = N-フェニルチオテトラゾール

PPh₃ = トリフェニルホスフィン

NMO = メチルモルホリンN-オキシド

TPAP = テトラプロピルアンモニウム・パールテネート

【0150】

DEAD = ジエチルアゾジカルボキシレート

HOAc または AcOH = 酢酸

TFA = トリフルオロ酢酸

Et₂NH = ジエチルアミン

NMM = N-メチルモルホリン

30

n-BuLi = n-ブチルリチウム

Pd/C = パラジウム／炭素

PtO₂ = 酸化プラチナ

MTBE = メチル t-ブチルエーテル

DI水 = 脱イオン水

TEA = トリエチルアミン

EDAC = 3-エチル-3'-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミド塩酸塩（または1-[(3-(ジメチル)アミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩）

【0151】

40

HOBT または HOBT · H₂O = 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

HOAT = 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール

PyBOP 試薬 = ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート

LiN(TMS)₂ = Liビス(トリメチルシリル)アミド

DIBAL = 水素化ジイソブチルアルミニウム

LDA = リチウム・ジイソプロピルアミド

DMPU = 1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン

AcCN = アセトニトリル

50

L i H M D S = リチウム・ビス（トリメチルシリル）アミド

N a H M D S = ナトリウム・ビス（トリメチルシリル）アミド

R e d - A l = 水素化ナトリウム・ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウム

【 0 1 5 2 】

m C P B A = m - クロロ - p - 安息香酸

m i n = 分

h または h r = 時間

L = リットル

m L = ミリリットル

μ L = ミクロリットル

g = グラム

m g = ミリグラム

m o l = モル

m m o l = ミリモル

m e q = ミリ当量

【 0 1 5 3 】

R T , r t = 室温

s a t または s a t ' d = 飽和

a q . = 水性

T L C = 薄層クロマトグラフィー

H P L C = 高性能液体クロマトグラフィー

L C / M S = 高性能液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー

M S または M a s s S p e c = マススペクトロメトリー

N M R = 核磁気共鳴

m p = 融点

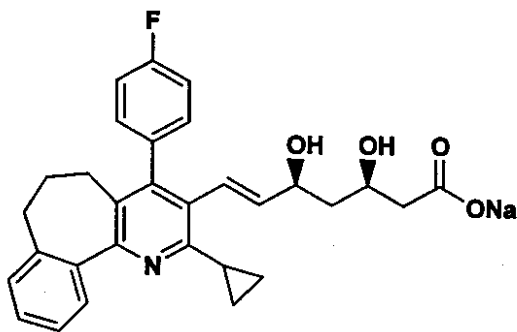
b p = 沸点

【 0 1 5 4 】

次に挙げる実施例は、本発明の好ましい具体例である。なお、他に指示がなければ、全ての温度の単位は、℃である。

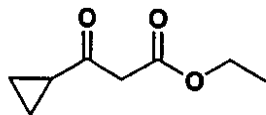
実施例 1

【化 3 7】



A.

【化 3 8】



三首 1 L 丸底フラスコ中の N a H （ 1 9 . 2 0 g 、 4 8 0 ミリモル ） および炭酸ジエチル （ 8 0 m L ） のスラリーに室温で、 E t ₂ O （ 3 0 m L ） 中のシクロプロピルメチルケトン （ 2 3 . 5 m L 、 2 3 8 ミリモル ） の溶液を加える。

【 0 1 5 5 】

該溶液の約10%を加え、次いで反応スラリーに0.25 mLのEtOHを加える。残りのケトン溶液の添加を続け、わずかなガス発生をもたらす。全ケトン溶液の添加後、反応液は激しいH₂発生と共に、かなり発熱する。反応混合物を氷浴で定期的に冷却して、温度を35～50℃付近に保持する。1時間後、ガス発生がなくなり、反応混合物を室温で2h攪拌する。

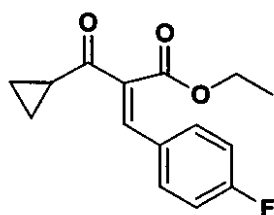
【0156】

反応混合物を氷浴で冷却し、Et₂O(200 mL)で希釈し、少しの水と共に1N-HClで処理して、pH3付近に調整する。反応混合物をEt₂O(150 mL×3)で抽出する。Et₂O抽出物をコンバインし、飽和水性NaHCO₃(200 mL)、H₂O(200 mL)および塩水(200 mL)で洗い、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧乾燥して黄色油状物を得る。油状物を真空蒸留して、標記化合物を無色油状物で得る(28.5 g、77%)。b. p. = 94～96℃/8 mmHg。 10

【0157】

B.

【化39】



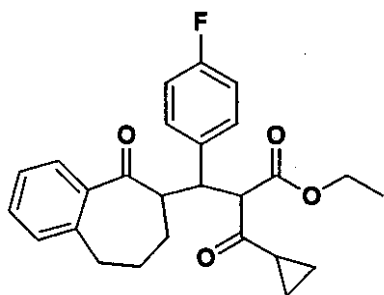
20

ベンゼン(128 mL)中の上記A化合物(28.24 g、181ミリモル)の攪拌溶液に、4-フルオロベンズアルデヒド(19.4 mL、181ミリモル)、HOAc(0.31 mL、5.4ミリモル)およびピペリジン(1.8 mL、18.2ミリモル)を加える。反応混合物を加熱還流し、ディーン・スターク(Dean-Stark)トラップで共沸混合物を集める。16h後、反応液を室温まで冷却し、Et₂O(250 mL)で希釈し、水性0.5N-HCl、飽和水性NaHCO₃、H₂Oおよび塩水で洗い、次いで乾燥(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=1:10)で精製して、標記化合物を明黄色油状物で得る(29 g、収率61%)。 30

【0158】

C.

【化40】



40

THF(3 mL)中の1-ベンゾスベロン(7.35 g、45.9ミリモル)の溶液にN₂下-78℃にて、リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド溶液(THF中1 M、40.5 mL、40.5ミリモル)を加える。反応混合物を-78℃で1h攪拌し、次いでTHF(3 mL)中の上記B化合物(7.07 g、26.95ミリモル)の溶液を滴下する。反応混合物を-78℃で1h、次いで0℃で30分間攪拌する。

【0159】

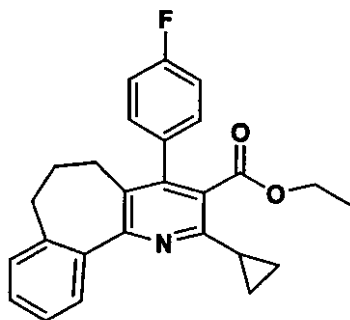
反応混合物にHOAc(8 mL)を加えて、反応を抑え、これを水性NH₄Cl(250 50

mL) に注ぎ、Et₂O (60 mL × 3) で抽出する。コンバインした Et₂O 抽出物を、H₂O および塩水で洗い、次いで乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮して標記化合物を明黄色油状物で得る。得られる粗生成物を、さらに精製せずに次工程に用いる。

【0160】

D.

【化41】



10

HOAc (128 mL) 中の上記 C 粗化合物 (26.9 ミリモル) の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム (9.14 g、118.6 ミリモル) および酢酸銅 (II)・モノ水和物 (19.7 g、99.7 ミリモル) を加える。反応混合物をアルゴン下で、一夜加熱還流する。

20

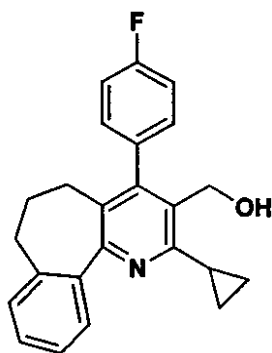
【0161】

室温に冷却後、反応混合物を NH₄OH (150 mL) と氷 (~300 g) の混合物に注ぎ、次いで Et₂O (100 mL × 3) で抽出する。コンバインした Et₂O 抽出物を、H₂O および塩水で洗い、次いで乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / CH₂Cl₂ / ヘキサン = 2 : 20 : 80) で精製して、標記化合物を白色泡状物で得る (7.7 g、上記 B 化合物から収率 71%)。

【0162】

E.

【化42】



30

THF (30 mL) 中の上記 D 化合物 (7.7 g、19.2 ミリモル) の攪拌溶液にアルゴン下 0℃ にて、水素化リチウム・アルミニウム溶液 (THF 中 1 M、60 mL、60 ミリモル) を、温度を 10℃ 以下に維持する速度で加える。

40

【0163】

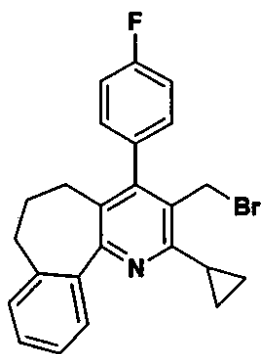
添加後、反応混合物を室温で 1.5 h 攪拌し、0℃ に冷却し、次いで H₂O (15 mL)、10% 水性 NaOH (15 mL) および H₂O (15 mL) で注意して反応を抑える。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、濾過する。固体を Et₂O および EtOAc で洗う。コンバインした有機抽出物 / 洗液を、H₂O および塩水で洗い、次いで乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧乾燥する。EtOAc-ヘキサンより再結晶して、標記化合物を白色固体で得る (5.25 g、収率 76%)。

【0164】

50

F.

【化 4 3】



10

CH_2Cl_2 (40 mL) 中の上記 E 化合物 (5.2 g、14.5 ミリモル) のスラリーにアルゴン下 0°C にて、 $\text{PBr}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ の溶液 (29 mL、29 ミリモル) を滴下し、その間、温度を $0 \sim 10^\circ\text{C}$ に維持する。

【0165】

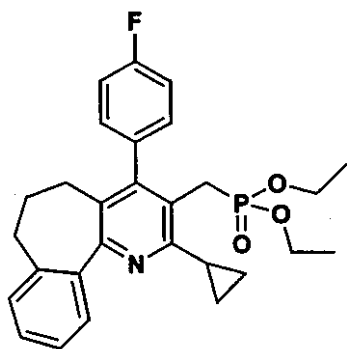
滴下後、反応混合物を 0°C で 1 h 攪拌し、次いで飽和水性 NaHCO_3 (100 mL) で反応を抑え、 EtOAc (80 mL $\times$ 3) で抽出する。コンバインした有機抽出物を、 H_2O および塩水で洗い、次いで乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{ヘキサン} = 1 : 3$) で精製して、標記化合物を白色粉末で得る (3.85 g、収率 63%)。

20

【0166】

G.

【化 4 4】



30

THF (10 mL) 中のジエチルホスファイト (1.50 g、10.9 ミリモル) の溶液を、アルゴン下 -10°C に冷却し、次いでナトリウム・ビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (THF 中 1 M、10.7 mL、10.7 ミリモル) を滴下する。

【0167】

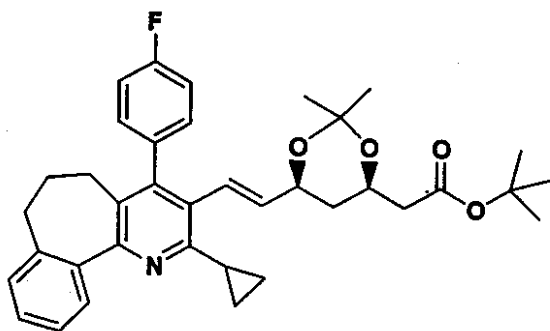
反応混合物を -10°C で 30 分間攪拌し、次いで温度を $-10 \sim 0^\circ\text{C}$ 付近に維持しながら、 THF (15 mL) 中の上記 F 化合物 (3.82 g、9.05 ミリモル) の溶液を加える。反応混合物を -10°C で 1 h 攪拌する。反応混合物に飽和水性 NH_4Cl (150 mL) を加えて反応を抑え、次いで EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出する。コンバインした EtOAc 抽出物を、飽和水性 NH_4Cl (150 mL)、 H_2O および塩水で洗い、次いで乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー ($\text{EtOAc} / \text{ヘキサン} = 1 : 2$) で精製して、標記化合物を白色泡状物で得る (4.1 g、収率 94%)。

40

【0168】

H.

【化 4 5】



火炎乾燥した200 mL丸底フラスコに、上記G化合物(2.062 g、4.3ミリモル)を仕込み、無水トルエン(10 mL×2)でチェースし(chased)、次いで高減圧で乾燥し、アルゴンでパージする。残渣をTHF(15 mL)に溶解し、アルゴン下-78℃に冷却する。 10

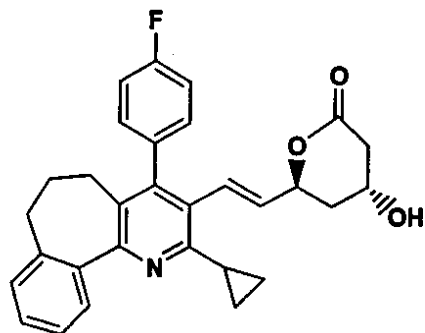
【0169】

n Bu L i 溶液(ヘキサン中2.4 M、1.90 mL、4.52ミリモル)を滴下し、その間、温度を-78~-74℃付近に維持する。THF(10 mL)中の実施例2/Gアルデヒド化合物(1.332 g、5.16ミリモル)の溶液を滴下する。反応混合物を-78℃で40分間、-10℃で1 h、および室温で1 h 攪拌する。反応混合物に飽和水性NH₄Cl(100 mL)を加えて、反応を抑え、次いでEtOAc(100 mL×2)で抽出する。コンバインしたEtOAc層を、H₂Oおよび塩水で洗い、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/CH₂Cl₂ = 27:973)で精製して、標記化合物を白色泡状物で得る(804 mg、収率34%)。 20

【0170】

I.

【化46】

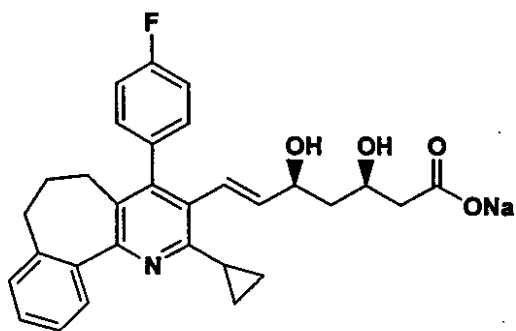


CH₂Cl₂(18 mL)中の上記H化合物(804 mg、1.38ミリモル)の溶液にアルゴン下0℃にて、トリフルオロ酢酸(1.59 mL、20.7ミリモル)を加える。反応混合物を室温で5 h 攪拌し、EtOAc(100 mL)で希釈し、飽和水性NaHCO₃(60 mL×2)、H₂Oおよび塩水で洗い、次いで乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン = 45:55)で精製して、標記化合物を白色泡状物で得る(540 mg、収率83%)。 40

【0171】

J.

【化47】



10

THF (10 mL) 中の上記 I 化合物 (515 mg、1.1 ミリモル) の溶液に、1 N 水性 NaOH (1.37 mL、1.37 ミリモル) を加え、室温で 10 分間攪拌する。

【0172】

反応混合物を減圧濃縮し、SP207 (Na⁺ 型) レジンにより、H₃CN/H₂O (3 : 7) で溶離して精製する。所望画分をプールし、凍結乾燥して、標記化合物を白色粉末で得る (506 mg、収率 91%)。LRMS により、所望化合物の正しい分子イオンを得る [(M - Na⁺ + 2H⁺) = 488]。

【0173】

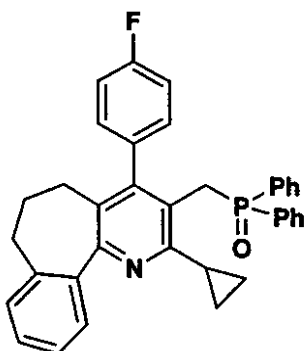
実施例 1A

実施例 1 / H 化合物製造の他の手順

20

(1)

【化 48】



30

トルエン (300 mL) 中の実施例 1 / E 化合物 (13.07 g、31.0 ミリモル) の攪拌溶液に、O-エチル・ジフェニルホスフィネート (8.65 mL、40.0 ミリモル) を一度に加える。

【0174】

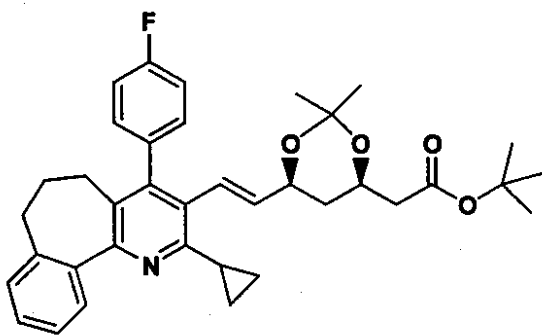
ディーン・スターク・トラップを用いて ~15 mL の溶媒を除去しながら、反応液を加熱還流する。2 h 後、溶液を冷却し、蒸発して溶媒のほぼ全てを除去する。残渣をヘキサン (~100 mL) にトリチュレートし、得られる固体を集め、60 °C で減圧乾燥して、上記 (1) 化合物を白色固体で得る (15.25 g、収率 91%)。mp 201 ~ 203 °C

40

【0175】

(2)

【化 49】



10

1 Lの三首丸底フラスコを火炎乾燥し、次いで機械式攪拌器、アルゴン充填バルーン、減圧引取装置（take-off）およびサーモカップルを取付ける。THF（200 mL）中の上記（1）化合物（7.00 g、12.9ミリモル）の攪拌スラリーに0℃にて、*n*-ブチルリチウム溶液（ヘキサン中2.5 M、5.4 mL、13.5ミリモル）を20分にわたって加える。深赤色〜オレンジ色溶液が形成する。

【0176】

30分後、THF（100 mL）中の塩化亜鉛-N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン錯体（60℃で2 h減圧乾燥、3.42 g、13.5ミリモル）の溶液を、カニュレで加え、30分間攪拌する。30分後、得られる溶液を室温にて、THF（20 mL）中の実施例2/Gアルデヒド（4.30 g、16.6ミリモル）の溶液にカニュレで20分にわたって加える。直ちに明オレンジ色溶液が形成し、次いで沈殿する。3 h後、塩水（50 mL）および水（50 mL）で反応を抑え、酢酸エチル（100 mL）で3回抽出する。有機抽出物をコンバインし、乾燥し（MgSO₄）、蒸発する。粗物質のLCMSにより、未反応の上記（1）化合物と、望ましい（E）異性体／望ましくない（Z）異性体（89／11）の混合物が認められる。

20

【0177】

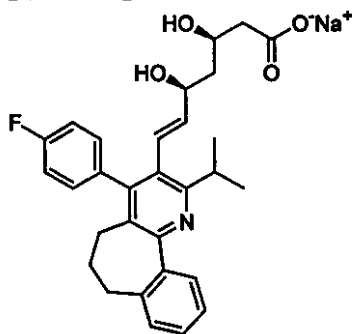
かかる反応を繰返し、コンバインした粗生成物（28 g）を2つの同バッチのシリカゲルにて、フラッシュクロマトグラフィーで精製する（12×22 cmカラム、1.5 LのEtOAc／CH₂Cl₂（1：99）、2 LのEtOAc／CH₂Cl₂（1：39）、次いで1.5 LのEtOAc／ヘキサン（3：7））。部分的に純粋なE/Z混合物をプールし、再精製して標記（2）化合物（実施例1/H化合物と同じ）（99.2%（E）異性体）を結晶固体（トルエンから蒸発）で得る（7.14 g、収率68%、回収した上記（1）化合物に基づく）。mp 146～147℃。

30

【0178】

実施例 2

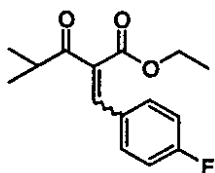
【化50】



40

A.

【化51】



ベンゼン（50 mL）中の4-フルオロベンズアルデヒド（5 g、40.3ミリモル）およびイソブチリル酢酸エチル（6.5 mL、40.3ミリモル）の溶液に、ピペリジン（400 μ L、4.04ミリモル）、次いで酢酸（100 μ L、1.66ミリモル）を加える。

【0179】

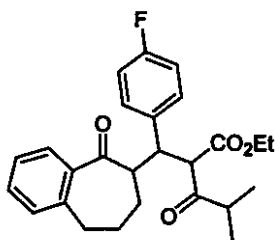
10

反応液を、16時間還流し、水性HCl（1N、20 mL）と酢酸エチル（50 mL $\times$ 2）間に分配する。コンバインした有機層を、飽和NaHCO₃（20 mL）、塩水（10 mL）で洗い、硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）上で乾燥する。溶媒を減圧除去する。140 $^{\circ}$ C、300 mmHgで蒸留して、9.06 g（収率85%）の化合物Aを黄色油状物で得る。ESI-MS（M+H）⁺ = 264。

【0180】

B.

【化52】



20

1 Mリチウム・ヘキサメチルジスアジド溶液（50 mL、50ミリモル）にN₂下-78 $^{\circ}$ Cにて、ベンズボロン（9 g、56.1ミリモル）のTHF（3 mL）溶液を加える。添加中、反応温度を-75 $^{\circ}$ C以下に維持する。次いで反応液を-78 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し、反応液に上記A化合物（9 g、34.1ミリモル、THF 3 mL中）をゆっくりと加える。

30

【0181】

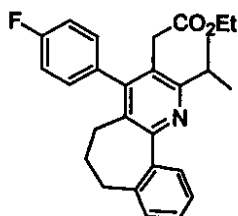
添加終了後、反応液を-74 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し、次いで0 $^{\circ}$ Cに加温し、20分間攪拌する。HOAc（9 mL）で反応を抑え、飽和塩化アンモニウム溶液（NH₄Cl、20 mL）に注ぐ。水性層をエチルエーテル（100 mL $\times$ 3）で抽出する。コンバインした有機層を水（30 mL）および塩水（30 mL）で洗い、次いで硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）上で乾燥する。溶媒を減圧除去し、トルエンと共にストリッピングを2回行なって、粗化合物Bを得る。粗化合物Bをそのまま次工程に用いる。ESI-MS（M+H）⁺ = 425。

【0182】

40

C.

【化53】



水性HOAc（100 mL）中の粗化合物B（12 g）の溶液に、酢酸アンモニウム（9

50

5 g、123.2ミリモル)、次いで酢酸銅・モノ水和物(20.7 g、113.9ミリモル)を加える。

【0183】

反応液を20時間還流し、室温に冷却し、次いで水酸化アンモニウム/水(1:1、v/v)の溶液に注ぐ。水性層をエチルエーテル(200 mL×3)で抽出する。コンバインした有機層を水(50 mL)および塩水(50 mL)で洗う。フラッシュクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)により、10.2 g(収率88%)の化合物Cを白色粉末で得る。ESI-MS(M+H)⁺ = 404、m. p. 138~140℃。

【0184】

D.

10

【化54】



無水THF(240 mL)中の化合物C(10 g、24.78ミリモル)の溶液に0℃にて、1.0 M水素化リチウム・アルミニウム/THF(74 mL、74ミリモル)を加える。反応液を0℃で1時間攪拌し、次いで室温に加温し、16時間攪拌する。

20

【0185】

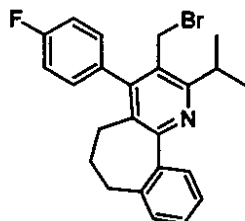
次いで反応液を0℃に冷却し、氷、次いで水酸化ナトリウム(10% NaOH、20 mL)をゆっくり加えて、反応を抑える。混合物をジエチルエーテル(50 mL×2)で抽出し、濾過する。次いで濾過ケーキをエチルエーテル(10 mL)および酢酸エチル(10 mL)で洗う。コンバインした有機層を、水(10 mL)および塩水(10 mL)で洗い、次いで硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)上で乾燥する。フラッシュクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサン)により、6.5 g(収率73%)の化合物Dを得る。ESI-MS(M+H)⁺ = 362、m. p. 170~171℃。

【0186】

30

E.

【化55】



無水CH₂Cl₂(100 mL)中の化合物D(8.5 g、23.54ミリモル)の溶液に0℃にて、1.0 M三臭化リン/CH₂Cl₂(47 mL、47.1ミリモル)をゆっくりと加え、その間、温度を10℃以下に維持する。

40

【0187】

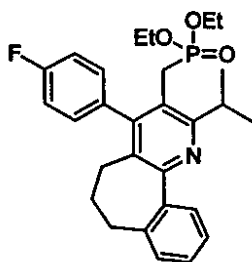
添加終了後、反応液を0℃で1時間攪拌し、次いで攪拌下飽和冷NaHCO₃溶液(200 mL)に注ぐ。水性層をCH₂Cl₂(500 mL×2)で抽出し、コンバインした有機層を水(10 mL)および塩水(10 mL)で洗い、次いで硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)上で乾燥する。フラッシュクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ヘキサン)により、8.6 g(収率86%)の化合物Eを白色固体で得る。ESI-MS(M+H)⁺ = 424、m. p. 157~159℃。

【0188】

50

F.

【化 5 6】



10

無水 THF (25 mL) 中のジエチルホスファイト (785 μ L、6.09 ミリモル) の溶液にアルゴン下 -10°C にて、ナトリウム・ヘキサメチルジスアジドの 1.0 M-THF 溶液 (6 mL、6.09 ミリモル) を加える。

【0189】

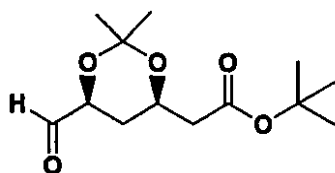
反応混合物を -10°C で 30 分間攪拌する。反応液に、化合物 E (2.15 g、5.08 ミリモル) の THF 溶液を加え、その間、温度を -10°C に維持する。添加終了後、反応液を 1 時間攪拌し、水 (20 mL) で反応を抑える。水性層を酢酸エチル (30 mL $\times$ 2) で抽出し、コンバインした有機層を 1 N-HCl 溶液 (5 mL) で洗う。有機溶媒を減圧除去する。20~30% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより、2.29 g (収率 94%) の化合物 F を白色固体で得る。ESI-MS (M+H)⁺ = 482、m.p. 102~105 $^{\circ}\text{C}$ 。

20

【0190】

G.

【化 5 7】



30

温度検出器プローブ、125 mL 定圧滴下漏斗および隔壁を備えた、オープン乾燥の三首 1 L フラスコに、アルゴン雰囲気下で乾燥 CH_2Cl_2 (300 mL) および乾燥 DMSO (20.9 mL、0.2944 モル、2.5 当量) を仕込み、 -7°C に冷却する。塩化オキサリル (13.6 mL、0.156 モル、1.32 当量) を注射器で 15 分にわたって滴下し (温度が -66°C に上昇)、次いでさらに 15 分間攪拌する。

【0191】

乾燥 CH_2Cl_2 (80 mL) 中の出発アルコールの 2-[(4R, 6S)-6-(ヒドロキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル]酢酸 t-ブチルエステル (30.66 g、0.1178 モル、1 当量) の溶液を、滴下漏斗から 30 分にわたって滴下する (温度が -68°C に上昇)。得られる白色混合物を -76°C で 70 分間攪拌し、次いでトリエチルアミン (82 mL、0.5889 モル、5 当量) を滴下漏斗から 35 分にわたって滴下し (温度が -65°C に上昇)、次いで明黄色混合物を -76°C で激しく攪拌する。TLC (SiO_2 、20% EtOAc/ CH_2Cl_2 、Rf = 0.52)。

40

【0192】

30 分後、冷却浴を取除き、冷 20% aq. KH_2PO_4 (35 mL)、次いで冷 H_2O (300 mL) をゆっくり加えて、反応を抑え、15 分間攪拌する (温度が -7°C に上昇)。これを 2 L 分液漏斗に注ぎ、ヘキサン (500 mL) で抽出する。有機抽出物を冷 10% aq. KH_2PO_4 (300 mL $\times$ 3) および飽和水性 NaCl (300 mL) で洗う。有機物を無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して黄色油状物を得る。

50

【0193】

EtOAc／ヘキサン（35：65）を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィー（10cm×20cmカラム）で精製して、標記化合物を白色固体で得る（22.2g、0.0859モル、73％）。

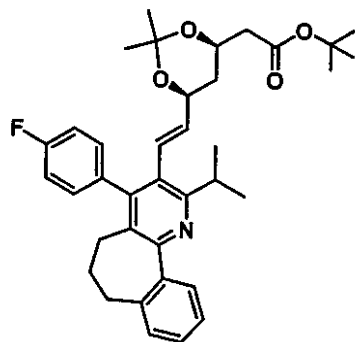
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 1.267－1.465（m、16H）、1.802（dd、J=12.7Hz、2.2Hz、1H）、2.290－2.464（m、2H）、4.314（d、J=18.4Hz、2H）、9.555（d、J=1.3Hz、1H）

【0194】

H.

【化58】

10



20

無水THF（30mL）中の化合物F（2.02g、4.19ミリモル）の冷却（－78℃）溶液にアルゴン下、n-ブチルリチウムの2.5M-THF溶液（2.1mL）を40分にわたってゆっくり加える。添加中、温度を－75℃以下に維持する。

【0195】

添加終了後、反応混合物を－78℃で40分間攪拌する。該ホスホネート混合物に－78℃にて、アルゴン下化合物G（2.2g、8.52ミリモル）のTHF溶液をカニュレで加える。添加終了後、反応液を－78℃で1時間攪拌する。

【0196】

次いで反応液を－10℃に加温し、1時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌する。混合物に飽和塩化アンモニウム溶液（5mL）を加えて反応を抑え、酢酸エチル（60mL×3）で抽出する。コンバインした有機層を水（10mL）および塩水（10mL）で洗い、次いで硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）上で乾燥し、濾過する。濾液を減圧濃縮する。溶離剤として5～10％酢酸エチル／ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより、1.48g（収率60％）の化合物Hを白色固体で得る。ESI-MS（M+H）⁺ = 586、m.p. 148～149℃。

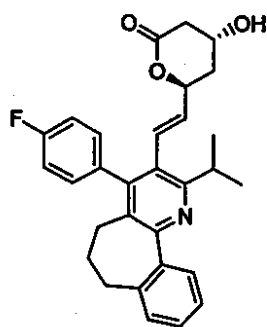
30

【0197】

I.

【化59】

40



無水CH₂Cl₂（12mL）中の化合物H（500mg、0.854ミリモル）の冷却（0℃）溶液にアルゴン下、トリフルオロ酢酸（987mL、12.82ミリモル）をゆ

50

っくりと加える。添加終了後、反応混合物を 0℃で 10 分間、室温で 3 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧除去する。

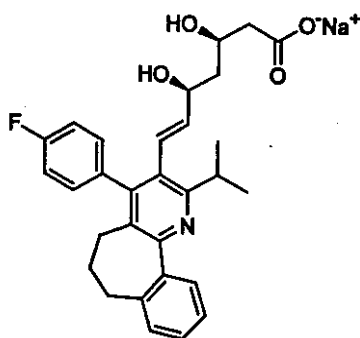
【0198】

反応混合物にリン酸塩溶液 (pH 7.5、12 mL) を加えて反応を抑え、CH₂Cl₂ (20 mL × 2) で抽出する。コンバインした有機層を塩水 (10 mL) で洗い、硫酸ナトリウム (Na₂SO₄) 上で乾燥し、濾過する。溶媒を減圧除去する。溶離剤として 30～50% 酢酸エチル／ヘキサンを用いるフラッシュシリカゲル・クロマトグラフィーにより、331 mg (収率 80%) の化合物 I を白色粉末で得る。ESI-MS (M+H)⁺ = 588、m. p. 199～200℃。

【0199】

J.

【化60】



無水 THF (6 mL) 中の化合物 I (316 mg、0.671 ミリモル) の溶液に室温で、水酸化ナトリウム水溶液 (1N-NaOH、839 μL、0.839 ミリモル) を加える。

【0200】

反応液を室温で 10 分間攪拌する。溶媒を減圧除去し、水 (5 mL) に溶かす。溶液を SP-207 レジンにて、水、次いで 25～40% アセトニトリル／水で溶離するクロマトグラフィーに付す。所望画分をストリッピングし、水に再溶解し、凍結乾燥して、標記化合物 (308 mg、収率 94%) を白色固体で得る。ESI-MS (M+H)⁺ = 490、ESI-MS (M+H)⁺ = 490。

【0201】

¹H-NMR (DMSO-D₆、400 MHz) : δ 0.97–1.01 (m、1H)、1.24–1.46 (m、7H)、1.73–1.78 (m、1H)、1.93–2.05 (m、5H)、2.49–2.52 (m、2H)、3.40–3.53 (m、2H)、4.03–4.08 (m、1H)、5.34 (dd、1H、J = 5.72、10.56 Hz)、6.29 (d、1H、J = 16.24 Hz)、7.21–7.19 (m、5H)、7.32–7.42 (m、2H)、7.71 (d、1H、J = 7.48 Hz)

【0202】

¹³C-NMR (DMSO-D₆、400 MHz) : δ 175.6、162.5、161.3、160.1、154.2、147.8、140.5、138.8、134.5、130.7、130.5、129.6、128.5、128.1、126.3、115.1、114.9、68.2、66.6、43.7、43.3、38.4、32.3、30.6、30.1、26.4、24.8、22.8、22.7

元素分析 (C₃₀H₃₂NO₄FN a · 0.9 H₂O として)

計算値 : C 68.14、H 6.44、N 2.65、F 3.59、Na 4.35

実測値 : C 67.79、H 5.97、N 2.51、F 3.86、Na 4.83

【0203】

実施例 2A

実施例 2 / H 化合物製造の他の手順

10

20

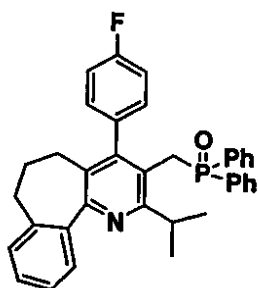
30

40

50

H (1) .

【化 6 1】



10

トルエン (40 mL) 中の実施例 2 / E 化合物 (3.34 g、7.9 ミリモル) の攪拌溶液に、*O*-エチル・ジフェニルホスフィネート (2.65 g、11.5 ミリモル) を一度に加える。

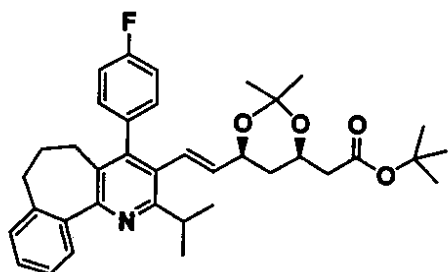
【0204】

反応液を 2 h 加熱還流し、次いで室温に冷却する。白色沈殿物を濾取し、ヘプタンで洗う。残渣を一夜減圧乾燥して、標記化合物を白色固体で得る (4.3 g、収率 99%)。m.p. 264 ~ 265 °C。

【0205】

H (2) .

【化 6 2】



20

25 mL 二首丸底フラスコ (火炎乾燥、アルゴン充填バルーン、減圧引取装置およびサーモカップルを取付けた) 中の上記 H (1) 化合物 (109 mg、0.2 ミリモル) に、0.5 mL の DMPU (減圧下 CaH_2 上で蒸留、4 Å モレキュラーシーブスと共に貯蔵) を加える。

30

【0206】

得られるスラリーを加温し、その間、透明な溶液となるまで攪拌し、次いで THF (1.5 mL) で希釈する。混合物を排気し、アルゴンで 3 回パージし、次いで -78 °C に冷却する。この冷却反応混合物に、LDA / THF の 0.5 M 溶液 (注 1) (0.42 mL、0.21 ミリモル) を滴下する。コハク色溶液が形成する。-78 °C で 30 分間攪拌後、THF (0.5 mL) 中の実施例 2 / G アルデヒド (67 mg、0.26 ミリモル) の溶液を注射器で加える。

【0207】

40

添加後、得られる黄色溶液を -78 °C で 30 分間、次いで 0 °C で 1 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液で反応を抑える。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) で 3 回抽出する。有機抽出物をコンバインし、水および塩水で洗い、乾燥 (MgSO_4)、蒸発する。粗生成物をシリカゲルにて、5% EtOAc / ヘキサンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーで精製する。所望画分をプールし、濃縮し、集めた残渣を一夜減圧乾燥して、上記 H (2) 化合物を白色泡状物で得る (80 mg、収率 68%)。

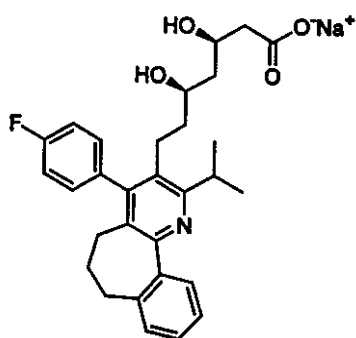
注 1) 上記 0.5 M-LDA / THF のストック溶液は、ジイソプロピルアミン (再蒸留、アルドリッチ) および 2.5 M の BuLi / ヘキサン (アルドリッチ) から、通常の操作に従って調製し、-20 °C で貯蔵した。

【0208】

50

実施例 3

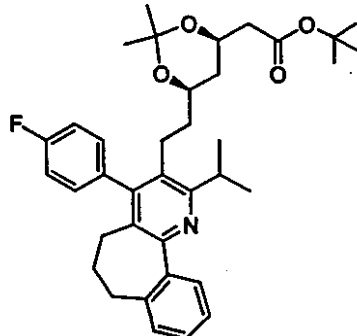
【化 6 3】



10

A.

【化 6 4】



20

【0209】

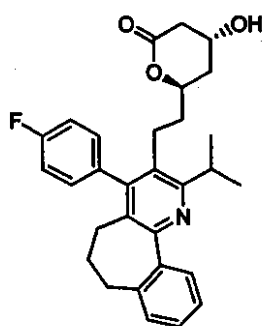
MeOHとEtOHの混合物（10mL）中の実施例2／H化合物（500mg、0.854ミリモル）の溶液に、10%パラジウム／C（100mg）を加え、水素（H₂）でパージする。次いで反応混合物を水素下55psiで2時間攪拌する。反応が終了すると、触媒を濾去し、溶媒を減圧除去して、500mg（収率99%）の生成物を白色泡状物で得る。ESI-MS（M+H）⁺ = 588。

【0210】

30

B.

【化 6 5】



40

無水CH₂Cl₂（9mL）中の上記A化合物（450mg、0.766ミリモル）の冷却（0℃）溶液にアルゴン下、トリフルオロ酢酸（886mL、12.5ミリモル）をゆっくり加える。添加終了後、反応混合物を0℃で10分間および室温で3時間攪拌し、次いで溶媒を減圧除去する。

【0211】

反応混合物にリン酸塩溶液（pH7.5、12mL）を加えて、反応を抑え、CH₂Cl₂（20mL×2）で抽出する。コンバインした有機層を塩水（飽和NaCl溶液、10mL）で洗い、硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）上で乾燥し、濾過する。溶媒を減圧除去する。溶離剤として30～50%酢酸エチル／ヘキサンを用いるフラッシュシリカゲル・

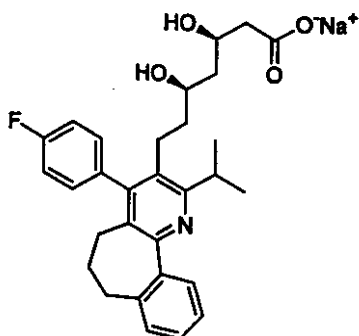
50

クロマトグラフィーにより、330mg（収率91%）の上記B化合物を白色粉末で得る。
ESI-MS (M+H)⁺ = 474、m.p. = 253~254℃。

【0212】

C.

【化66】



10

無水THF（8mL）中の上記B化合物（330mg、0.698ミリモル）の溶液に室温にて、水酸化ナトリウム水溶液（1N-NaOH、872μL、0.872ミリモル）を加える。

【0213】

反応液を室温で10分間攪拌する。溶媒を減圧除去し、水（5mL）に溶かす。溶離剤として水、次いで20~40%アセトニトリル／水を用いるSP-207レジン・クロマトグラフィーにより、315mg（収率92%）の上記C化合物を白色凍結乾燥物で得る。SP-207レジンは、飽和重炭酸ナトリウム溶液（NaHCO₃、50mL）、次いで飽和塩化ナトリウム溶液（NaCl、50mL）および水（200mL）で予め洗った。ESI-MS (M+H)⁺ = 492、ESI-MS (M+H)⁺ = 492

20

【0214】

¹H-NMR（DMSO-D₆、400MHz）：δ 1.05-1.09（m、1H）、1.23-1.29（m、8H）、1.35-1.44（m、2H）、1.70-1.78（m、1H）、1.90-1.98（m、6H）、2.25-2.35（m、1H）、2.45-2.55（m、1H）、3.36-3.40（m、1H）、3.62-3.65（m、1H）、4.70（s、1H）、7.25-7.41（m、7H）、7.67（d、1H、J = 7.48Hz）

30

【0215】

¹³C-NMR（DMSO-D₆、400MHz）：δ 175.8、162.4、160.6、160.0、155.0、146.8、141.0、140.3、138.9、134.7、131.2、130.9、129.5、128.8、128.3、126.3、68.6、65.6、44.7、44.3、40.0、32.6、31.1、30.6、26.3、22.2

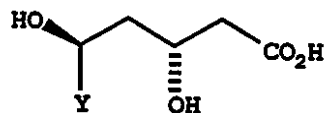
【0216】

実施例1~3の手順に従って、以下に示す実施例化合物を製造することができる。

40

実施例4~34

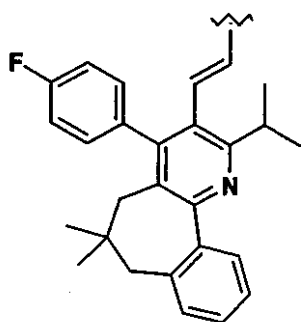
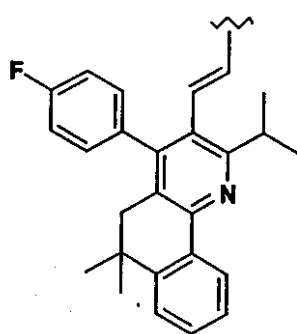
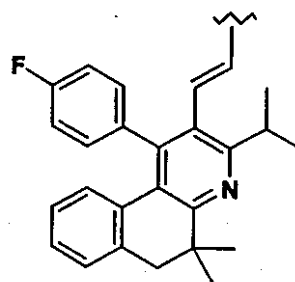
【化67】



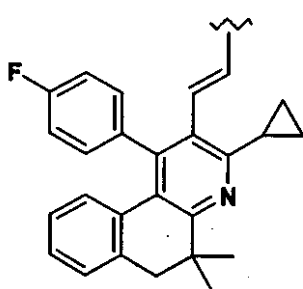
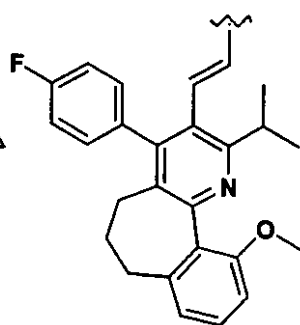
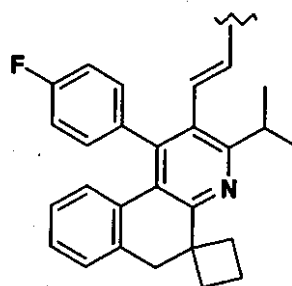
ここで、Yは下記の通りである。なお、Exampleとは、“実施例”と訳す。

【0217】

【化68】

Example 4Example 5Example 6

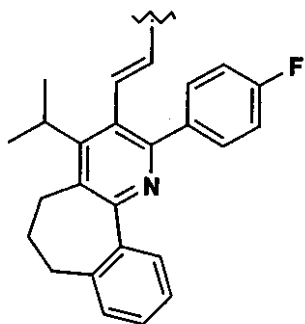
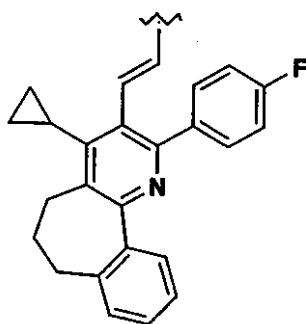
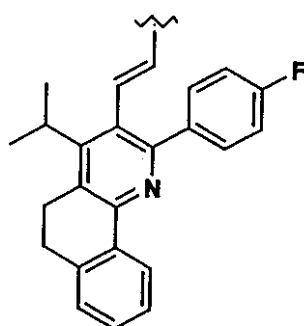
10

Example 7Example 8Example 9

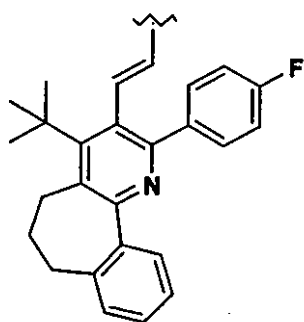
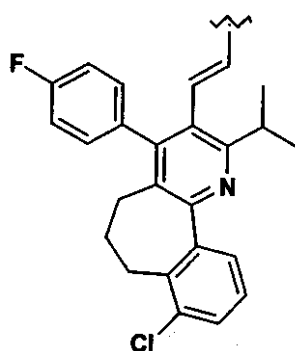
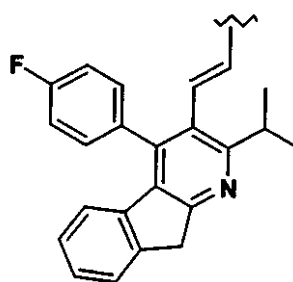
20

【 0 2 1 8 】

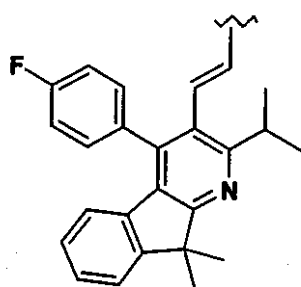
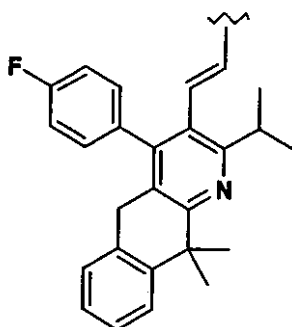
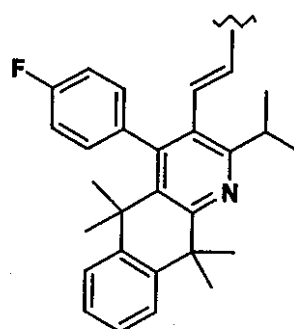
【 化 6 9 】

Example 10Example 11Example 12

10

Example 13Example 14Example 15

20

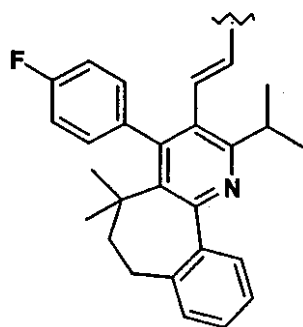
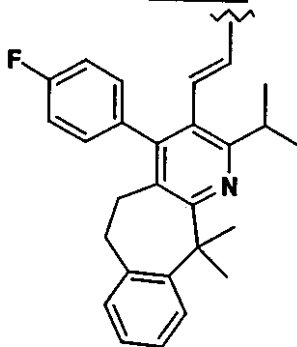
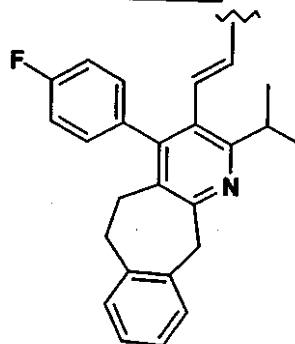
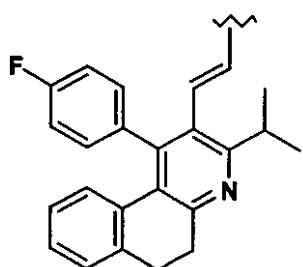
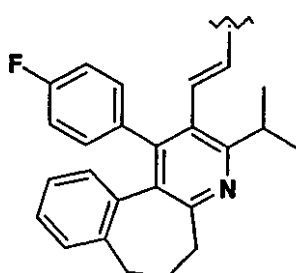
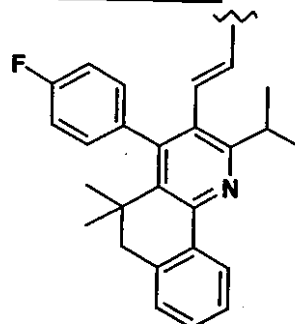
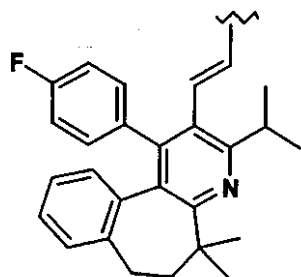
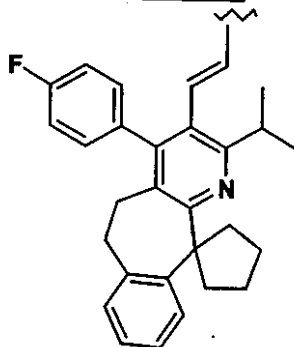
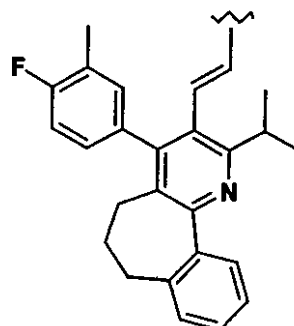
Example 16Example 17Example 18

30

【 0 2 1 9 】

【 化 7 0 】

40

Example 19Example 20Example 21Example 22Example 23Example 24Example 25Example 26Example 27

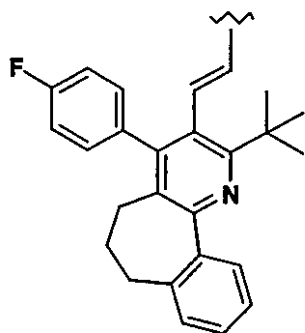
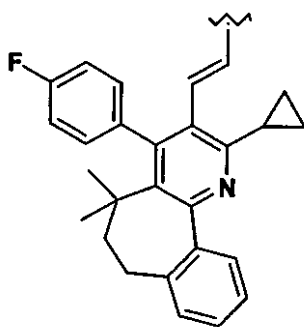
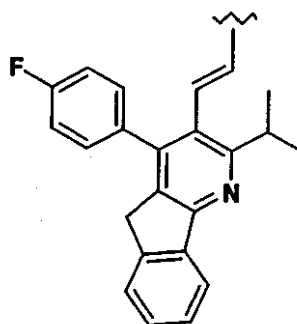
10

20

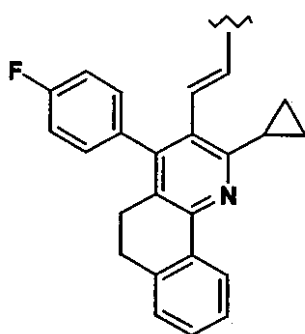
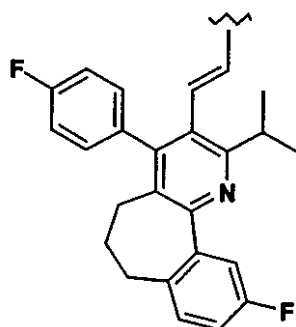
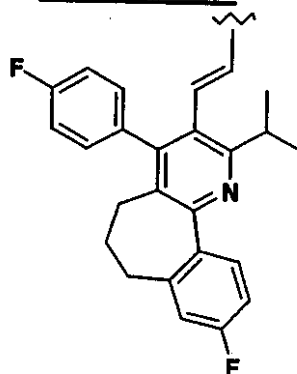
30

【 0 2 2 0 】

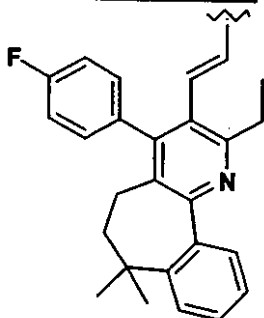
【 化 7 1 】

Example 28**Example 29****Example 30**

10

Example 31**Example 32****Example 33**

20

Example 34

30

【0221】

実施例 1～34 の化合物は、対応するラクトンおよび／またはその塩に変換しうることを理解されよう。

下記の実施例 35～38 については、前記反応式 6 を参照。

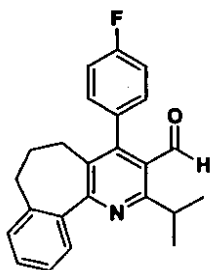
【0222】

実施例 35

ピリジナルデヒド (18) の製造 (反応式 6)

【化72】

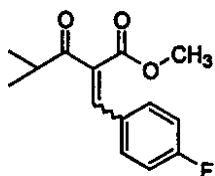
40



A.

【化 7 3】

10



【0 2 2 3】

4-フルオロベンズアルデヒド（935.8 g、7.54モル）およびイソブチリル酢酸メチル（1087 g、7.54モル）の混合物に、ピペリジン（64.2 g、0.75モル）、次いで酢酸（22.6 g、0.38モル）を加える。混合物を80～85℃に約2時間加熱する。16リットル（4 L×4）のトルエンを加え、反応混合物と混合する。ロータリー（rotavapor）（50～65℃／20～90トル）を用いて、トルエンを除去し、黄色油状物とする。

【0 2 2 4】

黄色油状物を5 LのMTBEに溶解し、

0.5 N-HCl（3 L×1）

飽和NaHCO₃溶液（3 L×1）

DI水（3 L×1）

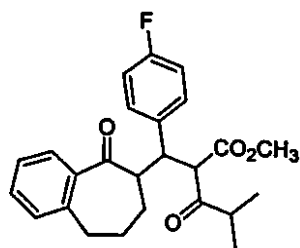
で洗う。

MTBEを蒸発除去する。その後、1.5 LのMTBEを加え、混合物を蒸発して脱水し、約1780 g（収率88%）の標記化合物を黄色油状物で得る。

【0 2 2 5】

B.

【化 7 4】



40

7.35 LのNaHMDS（7.35モル、1.05当量）にN₂下（-72～-65℃に冷却）、1-ベンズボロン（1177 g、7.35モル、1.05当量）のTHF（6 L）溶液を加える。添加中、反応温度を-50℃以下に維持する。次いで反応液を-72～-65℃で1時間攪拌し、反応液に化合物A溶液（1751.5 g、7.0モル、6 LのTHF中）をゆっくりと加え、その間、温度を-50℃以下に保持する。

【0 2 2 6】

添加終了後、反応液を-72～-65℃で2～3時間攪拌する。-72～-50℃にてHOAc（1.4 L）を加え、反応を抑える。混合物の温度をRTに到達せしめ、飽和塩化アンモニウム溶液（NH₄Cl、15 L）プラス7 LのDI水を加え、混合物を5～1

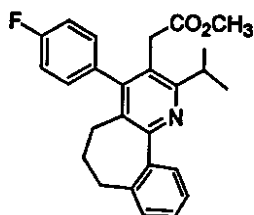
50

0 分間攪拌する。水性層を M T B E (8 L × 1) で抽出する。コンバインした有機層を水 (9 L × 2) および塩水 (9 L × 1) で洗い、次いで乾燥する。溶媒を除去して、粗化合物 B (3 . 0 8 k g) を得る。粗化合物 B をそのまま次工程に用いる。

【 0 2 2 7 】

C .

【化 7 5】



10

水性 H O A c (1 6 L) 中の粗化合物 B (3 0 7 8 g) の溶液に、酢酸アンモニウム (1 4 4 6 g) 、次いで酢酸銅・モノ水和物 (1 8 5 9 g) を加える。反応液を 1 2 0 ~ 1 2 4 ° C で 1 2 ~ 1 5 時間還流する。酢酸の約 9 0 % を蒸発せしめ、緑色スラリーを生成する。次いでスラリーを 1 4 L の M T B E と混合する。

【 0 2 2 8 】

得られる溶液をセライト (C e l l i t e) パッド (セライト 1 7 7 g 、 7 " × 8 " (W × H) 漏斗) で濾過し、ケーキを 1 6 L の M T B で洗う。有機相を、

20

D I - 水 (9 L × 2) (コンバイン洗液の p H = 4 . 2)

N a H C O 3 (3 L × 2) (コンバイン洗液の p H = 6 . 4)

D I - 水 (9 L × 1) (p H = 6 . 0)

で洗う。

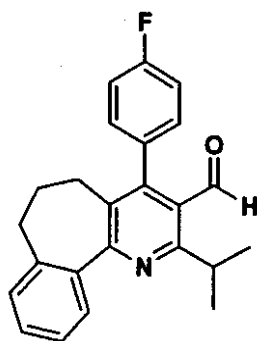
溶媒を蒸発させて、黒色油状物 (2 8 8 3 g) を生成する。2 . 5 L のメタノールを加え、混合物を約 2 ~ 3 h 攪拌する。生成物を濾別し、2 L の冷メタノール (- 1 0 ~ 0 ° C) で洗う。生成物を 4 0 ~ 5 0 ° C / ~ 2 0 " H g で乾燥して、オフホワイト固体を得る (7 9 3 g) 。 H P L C , A P = 9 7 . 8 、収率 = 2 7 % 。

【 0 2 2 9 】

D .

30

【化 7 6】



(18)

40

磁気攪拌器および窒素口を備えた 5 0 0 m L 丸底フラスコに、上記 C 化合物 (1 7) (反応式 6) (5 0 . 0 g 、 1 2 8 . 4 ミリモル) およびトルエン (1 7 0 m L) を仕込む。混合物を 2 0 - 2 5 ° C にて、透明溶液が得られるまで攪拌する。

【 0 2 3 0 】

6 5 % R e d - A l / トルエンの溶液 (5 7 . 8 m L 、 1 9 2 . 6 ミリモル) を加え、反応混合物を、H P L C により反応終了が認められるまで、8 0 ° C に加熱する。反応混合物を ~ 2 0 ° C に冷却し、これを冷 (0 ~ 5 ° C) 2 0 % H C l (4 9 5 m L) に注いで、反応を抑える。各相を分離し、使い尽くしたトルエン相を捨てる。1 0 N - N a O H で、水性相の p H を < 0 から 4 ~ 5 に調整する。酢酸エチル (5 0 0 m L) を加え、p H 7 ~ 8 へ

50

の調整を続ける。各相を分離する。水性相をさらに酢酸エチル（500 mL×2）で抽出する。コンバインしたリッチな酢酸エチル溶液を水（250 mL×3）で洗い、減圧濃縮して～465 mLとする。この溶液を、次の酸化工程に用いる。

【0231】

上記リッチな酢酸エチル溶液を、機械式攪拌器、温度調節器および滴下漏斗を備えた三首1 Lフラスコに仕込み、0～5℃に冷却する。該スラリーに、臭化カリウム（1.53 g、12.8ミリモル）およびTEMPO（2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ）（0.20 g、1.28ミリモル）を加える。NaOCl（次亜塩素酸ナトリウム）溶液（212.1 mL）のpHを～9.1に調整し、これを上述のスラリーに、温度が0～5℃に保持されるような速度で加える。0～5℃にて、HPLCにより反応の終了が認められるまで攪拌を続ける。

【0232】

水性相をEtOAc（200 mL×2）で抽出する。コンバインしたリッチな有機相を、sat. aq. Na₂S₂O₃（チオ硫酸ナトリウム）（75 mL）および水（75 mL）の1：1溶液で洗った後、リッチな有機相を1 N-NaOH（250 mL）で洗う。リッチな有機相を水（250 mL）で洗い、減圧濃縮して～100 mLとする。イソプロパノール（IPA）（400 mL）を加え、得られる混合物を加熱還流する（80～85℃）。溶液を蒸留して、～250 mLの容量とする。

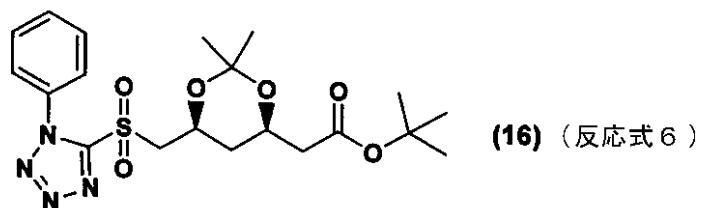
【0233】

水（50 mL）を加え、結晶スラリーを70～80℃で1 h攪拌し、次いで少なくとも1 hにわたり、20～25℃に冷却せしめる。スラリーを20～25℃にて少なくとも1 h保持した後、ブフナー漏斗にて固体を濾取する。ケーキを冷（0℃）IPA／水（4：1、50 mL×2）で洗い、40℃にて一定重量まで減圧乾燥して、標記アルデヒドを白色結晶固体で得る。

【0234】

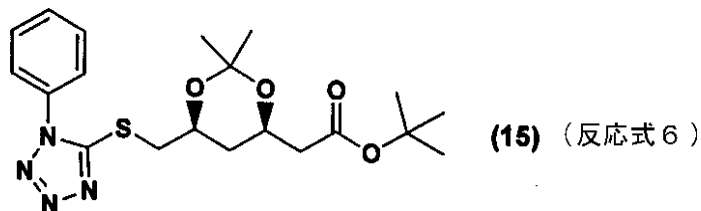
実施例 36

【化77】



A. スルフィド（15）の製造

【化78】



【0235】

250 mLフラスコに、カネカ（Kaneka）アルコール（12）（反応式6）（10.0 g、38.41ミリモル）、塩化メチレン（100 mL）およびトリエチルアミン（11.75 mL、84.51ミリモル）を仕込み、-30℃に冷却する。無水トリフリク酸（7.11 mL、42.25ミリモル）を注射器で、温度を-35～-25℃で維持する速度にて、～15分で加える。反応混合物を-30℃で～30分間攪拌し、TLCによりカネカアルコールの消失をチェックする。該トリフレート溶液に、塩化メチレン（50 mL）中の1-フェニル-1H-テトラゾール-5-チオール（7.19 g、40.34ミリモル）のスラリーを加える。

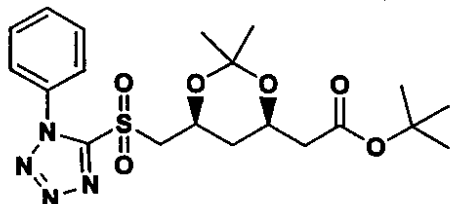
【0236】

反応の終了後、水（100 mL）を加え、混合物を～5分間攪拌する。各相を分離し、水性相を捨てる。リッチな有機相を水（100 mL）で～5分間洗い、各相を分離する。リッチな有機相を飽和 NaHCO_3 （100 mL）で～15分間洗い、各相を分離する。リッチな有機相を濃縮して～50 mLとする。この溶液を、さらに変換するため次工程に用いる。

【0237】

B. スルホン（16）の製造

【化79】



10

上記A工程のスルフィド溶液に、IPA（150 mL）を加える。溶液を0～5℃に冷却す。スルフィドの攪拌溶液に、30% H_2O_2 （過酸化水素）中の $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ （ヘプタモリブデン酸アンモニウム・4水和物）（4.75 g、3.84ミリモル）の溶液を、～15分で滴下し、その間溶液の温度を0～5℃に維持する。

【0238】

スルフィドのスルホンへの変換を、HPLCにより～24 h監視する。反応の終了後、塩化メチレンを留去する。ポット温度を25℃未満に維持する。結晶スラリーをIPAと共に蒸留して～230 mL容量とし、得られるスラリーを20～22℃で少なくとも1 h攪拌する。固体を減圧濾過で集め、ケーキをIPA／水（4：1、25 mL）で洗った後、40℃にて一定重量まで減圧乾燥して、12.8 g（74%）の標記スルホンを白色結晶固体で得る。

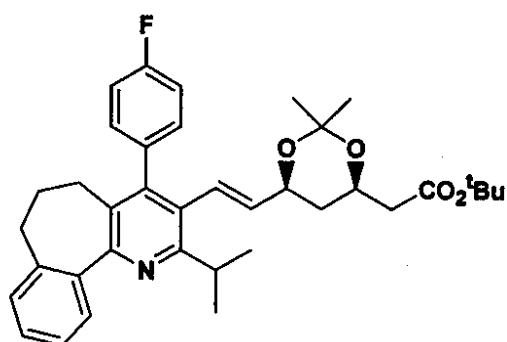
20

【0239】

実施例37

オレフィン（19）の製造

【化80】



30

N_2 パージした250 mL三首丸底フラスコに、実施例35ピリジン誘導体（18）（5.0 g、13.9ミリモル）、実施例36スルホン（16）（6.92 g、15.3ミリモル）およびTHF（75 mL）を仕込む。攪拌溶液を-74～-78℃に冷却する。

40

【0240】

LiHMDS（リチウムビス（トリメチルシリル）アミド）（15.3 mL、15.3ミリモル）／THFの1 M溶液をゆっくりと、温度が-70～-78℃に保持されるような速度で仕込む。かかる塩基の添加終了後、反応混合物を～15分にわたって～-45℃に加温する。攪拌反応液に-70℃にて、sat. aq. NH_4Cl （7.5 mL）溶液および水（38 mL）をゆっくり加えて、反応を抑える。ドライアイス浴を取除き、溶液を20～25℃に加温する。酢酸エチル（50 mL）を加え、混合物を攪拌し、各層を分離

50

する。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液（38 mL × 2）、次いで塩水（25 mL）で洗い、濃縮して50 mL容量とする。

【0241】

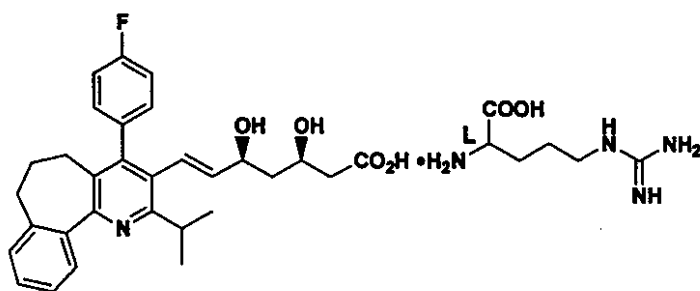
アセトニトリル（50 mL）を加え、溶液を50 mL容量に濃縮する。この工程を繰り返す。該温溶液（60～70℃）に水（～5～6 mL）を、曇り点に到達するまでゆっくりと加える。希薄なスラリーを高温で30分間保持し、次いで攪拌下で数時間にわたってゆっくりと冷却する。生成物を濾過し、ケーキをアセトニトリル／水（5：1）混合物で洗い、乾燥して7.5 g（91%）の標記化合物を白色結晶物質で得る。

【0242】

実施例38

最終化合物のアルギニン塩（Ib⁹）としての製造

【化81】

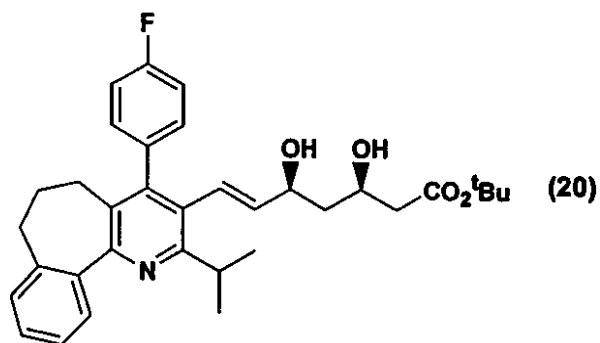


機械式攪拌器、温度計および隔壁を備えた、3.0 L丸底フラスコに、周囲温度で実施例37トランスオレフィン（19）（92.0 g、157ミリモル）およびTHF（600 mL）を仕込む。

【0243】

得られる透明なやや黄色溶液に、攪拌下周囲温度にて、6N-HCl（aq. 74.6 mL、447ミリモル）を加えて、式：

【化82】



の化合物（20）を形成する。

【0244】

反応混合物を5.0～6.0 h攪拌した後、2N-NaOH（aq. 389 mL、777ミリモル）を加えて、明黄色懸濁液を形成する。製造過程のHPLC分析により、反応（化合物（20）のケン化）の終了が認められるまで、周囲環境での攪拌を維持する。約45℃の回転エバポレータにて、THFを蒸発せしめる。白色スラリー残渣を1000 mLの水で希釈し、MTBE（メチル・t-ブチルエーテル）（230 mL × 2）で抽出する。

【0245】

MTBE層を分離後、式：

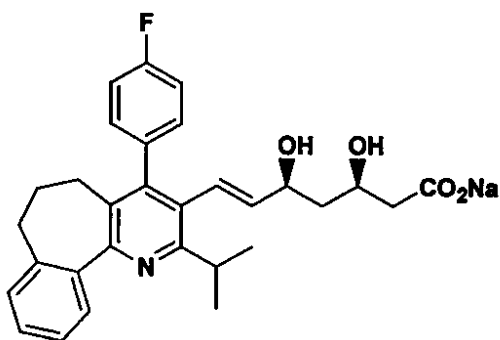
【化83】

10

20

30

40

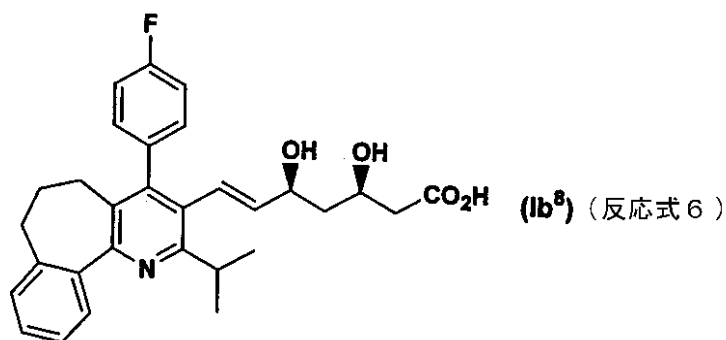


の化合物 (21) を含有する水性層を、機械式攪拌器、温度計および隔壁を備えた 5.0 L 丸底フラスコに移す。温度を $< 29^{\circ}\text{C}$ に調節しながら、上記水性層に 1 N-HCl (aq.) を $\text{pH} = 6.94$ になるまで加える。次いで、水性層に 330 mL の酢酸エチルを加えた後、さらに 1 N-HCl (aq.) を $\text{pH} = 2.82$ になるまで加える。

【0246】

酢酸エチル層を分離し、除いた後、水性層を酢酸エチル (330 mL $\times$ 3) で抽出する。
本発明の式：

【化84】



の酸 Ib^8 を含有するコンバインした酢酸エチル層を、50% 塩水 (265 mL)、塩水 (427 mL) で洗い、分離し、エタノール (276 mL) および水 (138 mL) 中の L-アルギニン (27.4 g、157 ミリモル) の懸濁液と混合する。

【0247】

混合物を減圧下約 $45 \sim 50^{\circ}\text{C}$ にて、蒸発乾固する。得られる白色固体に、酢酸エチル (450 mL)、エタノール (316 mL) および水 (145 mL) を加えた後、白色懸濁液を 50°C に加熱する。別途 36.7 mL の水を加えて、全ての固体を 56°C で溶解せしめ、次いで温溶液に 1720 mL の酢酸エチルを加えて、結晶化を開始する。

【0248】

白色懸濁液を 50°C で 1.5 h および周囲温度で 13 h 攪拌する。濾過後、結晶固体を EtOAc (200 mL)、EtOH (12 mL) および H_2O (6 mL) の混合物の 143 mL で洗い、 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ にて 24 h 減圧乾燥する。標記生成物が白色固体で得られる (78.9 g、収率 75.7%)。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +23.0$ ($\text{C} = 0.31$ 、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O} = 1:1$ 、v/v)。

【0249】

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.74 (dd、 $J = 2.5 \text{ Hz}$ 、 $J' = 1.0 \text{ Hz}$ 、1H)、7.41 (dt、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、 $J' = 6.1 \text{ Hz}$ 、1H)、7.37 (dt、 $J = 7.3 \text{ Hz}$ 、 $J' = 1.4 \text{ Hz}$ 、1H)、7.27 (d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、1H)、7.22 (dd、 $J = 15.4 \text{ Hz}$ 、 $J' = 7.0 \text{ Hz}$ 、2H)、7.20 (d、 $J = 7.0 \text{ Hz}$ 、2H)、6.45 (d、 $J = 16.5 \text{ Hz}$ 、1H)、5.43 (dd、 $J = 16.5 \text{ Hz}$ 、 $J' = 6.5 \text{ Hz}$ 、1H)、4.24 (q、 $J = 6.5 \text{ Hz}$ 、1H)、3.79 (m、1H)、3.55–3.50 (m、2H)、3.23 (m、2H)、2.62 (t、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、2H)、2.31–2.21 (m、2H)、2.16 (t、 J

= 6.8 Hz、2 H)、2.05 (m、2 H)、1.87 (q、J = 7.0 Hz、2 H)、1.74 (m、2 H)、1.57 (m、1 H)、1.34 (d、J = 6.8 Hz、6 H)、1.31 (m、1 H)

【0250】

^{13}C -NMR (CD_3OD) : δ 180.1、174.7、164.5、163.1、162.5、158.7、157.8、149.1、141.9、141.0、140.8、136.4、132.6、132.3、131.6、130.5、130.1、129.7、129.2、127.6、126.6、116.3、116.0、71.5、68.0、55.6、45.0、41.9、34.2、33.1、32.2、29.6、27.7、25.8、22.5

10

MS : $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_6$ として

計算値 ($\text{M}^+ + \text{H}$) 490 および 175

実測値 490 および 175

【0251】

IR (KBr) : 3341、3200、3070、2960、2934、2860、1670、1629、1602、1580、1509、1465、1450、1397、1357、1221、842、766、740 cm^{-1}

元素分析 ($\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{FN}_5\text{O}_6$ として)

計算値 : C 65.14、H 6.98、N 10.55

実測値 : C 65.15、H 6.97、N 10.53

20

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/96311 A2

(51) International Patent Classification: C07D 221/06

(31) International Application Number: PCT/US01/08268

(22) International Filing Date: 12 June 2001 (12.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/211,574 15 June 2000 (15.06.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except (75)) RHIS-
TOI-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US], P.O. Box
4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

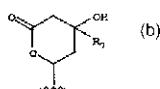
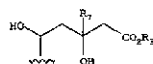
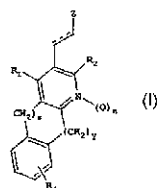
(75) Inventors/Applicants (for US only): ROBL, Jeffrey,
A. [US/US]; 7 Tulip Drive, Newtown, PA 18940 (US);
CHEN, Bang-Chi [CN/US]; 28 Marion Drive, Plainboro,
NJ 18940 (US); SUN, Chong-Qing [CN/US]; 527 Dutch
Neck Road, East Windsor, NJ 08520 (US).(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).(81) Designated States (national): AF, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GR,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, NI, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

Published:

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

[Continued on next page]

(54) Title: HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS AND METHOD



(57) Abstract: Compounds of the following structure are HMG CoA reductase inhibitors and thus are active in inhibiting cholesterol biosynthesis, modulating blood serum lipids, for example, lowering LDL cholesterol and/or increasing HDL cholesterol, and treating hyperlipidemia, dyslipidemia, hormone replacement therapy, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and atherosclerosis as well as Alzheimer's disease and osteoporosis (formula (I)) and pharmaceutically acceptable salts thereof, Z is formula (a) or formula (b), n is 0 or 1; x is 0, 1, 2, 3 or 4; y is 0, 1, 2, 3 or 4, provided that at least one of x and y is other than 0, and optionally one or more carbons of (CH₂)_x and/or (CH₂)_y together with additional carbons form a 3 to 7 membered spirocyclic ring; R₁ and R₂ are the same or different and are independently selected from alkyl, arylalkyl, cycloalkyl, alkene, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl; R₃ is H or lower alkyl; R₄ and R₅ are as defined herein.

WO 01/96311 A2

WO 01/96311 A2

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.

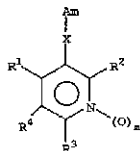
WO 01/96311

PCT/US01/18868

HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS AND METHOD

5 The present invention relates to compounds and pharmaceutical compositions useful as hypocholesterolemic and hypolipidemic agents. More particularly, this invention concerns (1) certain inhibitors of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA
 10 reductase) that include a pyridine containing nucleus attached by means of a linker to an HMG-binding domain sidechain, (2) pharmaceutical compositions containing such compounds and (3) a method of lowering blood serum cholesterol levels and modulating blood serum lipids
 15 employing such pharmaceutical compositions.

U.S. Patent No. 5,686,433 to Robl discloses the structure



20 wherein:

Am is a binding domain sidechain;

X is a linker;

R¹ and R² are the same or different and are each independently selected from

- 25 (i) hydrogen,
 (ii) alkyl,
 (iii) aryl,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- (iv) cycloalkyl,
(v) aralkyl,
(vi) aralkoxy,
5 (vii) alkenyl,
(viii) cycloalkenyl, and
(ix) heterocyclo (e.g., thienyl, benzodioxolyl);

R³ is selected from

- 10 (i) hydrogen,
(ii) lower alkyl,
(iii) aryl,
(iv) cycloalkyl,
(v) alkoxy,
15 (vi) aralkyl,
(vii) aralkoxy,
(viii) alkenyl,
(ix) cycloalkenyl,
(x) halo-substituted alkyl,
20 (xi) adamantyl, and
(xii) heterocyclo (e.g., thienyl, benzodioxolyl);

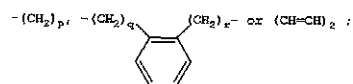
R⁴ is selected from

- 25 (i) hydrogen,
(ii) lower alkyl,
(iii) aryl,
(iv) cycloalkyl,
(v) alkoxy,
(vi) aralkyl,
30 (vii) aralkoxy,
(viii) alkenyl,
(ix) cycloalkenyl,
(x) adamantyl,
(xi) halogen,
35 (xii) halo-substituted alkyl (e.g.,
trifluoromethyl), and

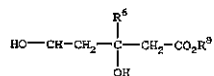
WO 01/96311

PCT/US01/18868

(xiii) heterocycle (e.g., thienyl, benzodioxolyl);
or R³ and R⁴ taken together can be



5 but when A_m is



or a δ lactone thereof, R³ and R⁴ cannot be (CH=CH)₂;

R⁶ is hydrogen or lower alkyl;

R⁹ is hydrogen, lower alkyl, alkali metal, or

10 alkaline earth metal;

n is 0 or 1;

p is 3, 4 or 5;

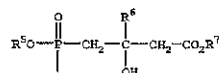
q is 0, 1, 2, or 3; and

r is 0, 1, 2, or 3.

15 In preferred embodiments (A_m) is an HMG-binding domain sidechain having a dihydroxy or a phosphinic acid function.

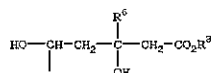
The phosphinic (or phosphonic when X is CH₂-O-) acid HMG-binding domain sidechain (A₁) is

20



wherein R⁵ and R⁷ are independently selected from hydrogen, lower alkyl, alkali metal ion and alkaline earth metal ion; and R⁶ is hydrogen or lower alkyl.

25 The dihydroxy acid binding domain sidechain (A₂) is

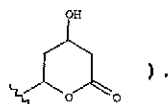


wherein R⁶ is hydrogen or lower alkyl, R⁹ is hydrogen or lower alkyl in free acid form or in the form of a

WO 01/96311

PCT/US01/18868

physiologically acceptable and hydrolyzable ester or δ lactone thereof (i.e., when Am is



- 5 In addition, R^8 can be alkali metal ion or alkaline earth metal ion.

A suitable linker (X) is $-(CH_2)_a-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2O-$, wherein O is linked to the phosphorous atom or the aromatic anchor when Am is A_1 , and wherein O is

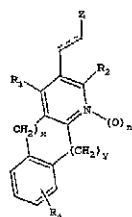
- 10 linked to the aromatic anchor when Am is A_2 , and wherein "a" is 1, 2, or 3.

In accordance with the present invention, there are provided certain pyridine-containing compounds that are

15 potent inhibitors of cholesterol biosynthesis by virtue of their ability to inhibit the enzyme 3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase).

- In particular, in its broadest chemical compound aspect, the present invention provides compounds of the
- 20 formula

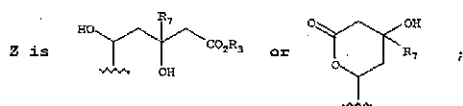
I



wherein

WO 01/96311

PCT/US01/18868



n is 0 or 1;

x is 0, 1, 2, 3 or 4;

y is 0, 1, 2, 3 or 4, provided that at least one of

5 x and y is other than 0;

and optionally one or more carbons of $(CH_2)_x$ and/or $(CH_2)_y$ may form part of a 3 to 7 membered spirocyclic ring;

10 R_1 and R_2 are the same or different and are independently selected from alkyl, arylalkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl;

R_3 is H or lower alkyl;

15 R_4 is H, halogen, CF_3 , hydroxy, alkyl, alkoxy, alkanoylamino, aroylamino or cyano;

R_7 is H or lower alkyl;

and represents a single bond or a double bond (which may be cis or trans);

20 and including pharmaceutically acceptable salts thereof when R_3 is H, esters thereof, prodrug esters thereof, and all stereoisomers thereof.

Preferably, the Z group will be in form of a free acid, a physiologically acceptable and hydrolyzable ester or δ lactone thereof, or an alkali metal salt, alkaline

25 earth metal salt or an amino acid salt.

Preferred are compounds of formula I of the invention wherein

R_1 and R_2 are independently selected from alkyl, cycloalkyl and aryl;

30 R_4 is H, alkyl, or halogen;

x is 2 or 3;

y is 0; and

n is 0.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

More preferred are compounds of formula I of the invention wherein R_1 is aryl (especially substituted aryl as defined hereinafter);

R_2 is alkyl or cycloalkyl;

5 R_4 is H;

x is 3;

y is 0;

n is 0; and

 is a double bond.

10 Still more preferred are compounds of formula I of the invention wherein

R_1 is substituted aryl, preferably 4-fluorophenyl, 4-fluoro-3-methylphenyl or 3,5-dimethylphenyl;

15 R_2 is alkyl or cycloalkyl, preferably isopropyl, t-butyl or cyclopropyl;

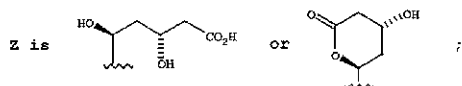
R_4 is H;

x is 3;

y is 0;

n is 0;

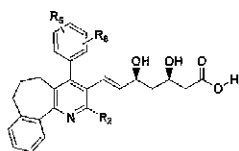
20  is a double bond, preferably "trans"; and



or an alkali metal salt thereof, alkaline earth metal salt or an amino acid salt.

25 Most preferred compounds of formula I of the invention will have the structure IA

IA



WO 01/96311

PCT/US01/18868

or an alkali or alkaline earth metal (such as Na, K or Ca) salt thereof, or amino acid salt (such as arginine), wherein R₃ and R₄ are the same or different and independently selected from H, halogen and/or alkyl

5 (preferably 4-fluoro, 4-fluoro-3-methyl or 3,5-dimethyl); and

R₂ is alkyl or cycloalkyl, preferably isopropyl, t-butyl or cyclopropyl.

In another aspect, the present invention provides
10 pharmaceutical compositions, useful as hypolipidemic or hypocholesterolemic agents, or hypotriglyceridemic agents, or anti-Alzheimer's agents, or anti-osteoporosis agents as well as other uses as described herein, comprising a hypolipidemic or hypocholesterolemic or
15 hypotriglyceridemic or anti-Alzheimer's disease or anti-osteoporosis amount, or other therapeutically effective amount (depending upon use) of a compound of formula I in accordance with this invention, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

20 In another aspect, the present invention provides a method of inhibiting cholesterol biosynthesis or lowering blood serum cholesterol levels and/or modulating blood serum cholesterol levels such as lowering LDL cholesterol and/or increasing HDL cholesterol, or treating
25 dyslipidemia, mixed dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypo α -lipoproteinemia, LDL Pattern B, LDL Pattern A, hyperlipoproteinemia or hypertriglyceridemia, and other aberrations of apolipoprotein B metabolism, or reducing levels of Lp(a),
30 or treating or preventing other cholesterol-related diseases, or treating or preventing or reversing progression of atherosclerosis, or preventing or treating Alzheimer's disease, or preventing or treating osteoporosis and/or osteopenia, or reducing inflammatory
35 markers such as C-reactive protein, or preventing or treating low grade vascular inflammation, or preventing or treating stroke, or preventing or treating dementia,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

or preventing and treating coronary heart disease (including primary and secondary prevention of myocardial infarction), or preventing or treating stable and unstable angina, or primary prevention of coronary events, or secondary prevention of cardiovascular events, or preventing or treating peripheral vascular disease, preventing or treating peripheral arterial disease, or preventing or treating acute vascular syndromes, or preventing or reducing the risk of undergoing myocardial revascularization procedures, or preventing or treating microvascular diseases such as nephropathy, neuropathy, retinopathy and nephrotic syndrome or preventing or treating hypertension in a patient in need of such treatment by administering a pharmaceutical composition in accordance with the present invention as defined above.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for preventing or treating diabetes, especially Type 2 diabetes, and related diseases such as insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids or glycerol, obesity, Syndrome X, diabetic complications, dysmetabolic syndrome, and related diseases, and sexual dysfunction, wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for preventing and treating malignant lesions (such as ductal carcinoma in situ of the breast and lobular carcinoma in situ of the breast), premalignant lesions (such as fibroadenoma of the breast and prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), gastrointestinal malignancies, liposarcomas and various other epithelial tumors (including breast, prostate, colon, ovarian, gastric and lung), cancer-induced asthenia (fatigue), irritable bowel syndrome, Crohn's

WO 01/96311

PCT/US01/18868

disease, gastric ulceritis, and gallstones, and HIV infection, other infectious diseases, drug-induced lipodystrophy, and proliferative diseases such as psoriasis, wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a human patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for improving coagulation homeostasis including reducing plasminogen activating inhibitor (PAI)-1 activity, reducing fibrinogen, and/or reducing platelet aggregation, and/or improving endothelial function, wherein a therapeutically effective amount of a compound of structure I is administered to a patient in need of treatment.

In addition, in accordance with the present invention, a method is provided for treating cholesterol related diseases, diabetes and related diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases as defined above and hereinafter and other diseases as set out above, wherein a therapeutically effective amount of a combination of a compound of structure I and a hypolipidemic agent, and/or lipid modulating agent and/or antidiabetic agent and/or cardiovascular agent, cerebrovascular agent, and/or other type of therapeutic agent, is administered to a patient in need of treatment.

In the above methods of the invention wherein a combination is administered, the compound of structure I will be employed in a weight ratio to the other therapeutic agent (depending upon its mode of operation) within the range from about 0.01:1 to about 500:1, preferably from about 0.5:1 to about 100:1.

In accordance with the present invention, there is provided compounds useful in inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase, which inhibitors are useful as hypocholesterolemic agents, dyslipidemic agents,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

hypolipidemic agents, hypotriglyceridemic agents, anti-Alzheimer's disease agents, and antiosteoporosis agents as well as other uses as described herein.

5 The term "coronary events" as employed herein refers to myocardial infarction, myocardial revascularization procedures, angina, cardiovascular death and acute coronary syndrome.

10 The term "cardiovascular diseases or events" as employed herein refers to atherosclerosis of the coronary arteries, myocardial infarction, including primary MI and secondary MI, recurrent myocardial infarction, angina pectoris (including stable and unstable angina), congestive heart failure, and sudden cardiac death.

15 The term "cerebrovascular diseases or events" as employed herein refers to cerebral infarction or stroke (caused by vessel blockage or hemorrhage), or transient ischemia attack (TIA), syncope, atherosclerosis of the intracranial and/or extracranial arteries, and the like.

20 The term "cholesterol-related diseases" as employed herein refers to diseases involving elevated levels of LDL cholesterol, diseases involving regulation of LDL receptors, diseases involving reduced levels of HDL cholesterol, dyslipidemia, hyperlipidemia, elevated LDL Pattern B, elevated LDL Pattern A,

25 hypercholesterolemia, hypo α -lipoproteinemia (low HDL cholesterol syndrome), hyperlipoproteinemia, elevated Lp(a) levels, hypertriglyceridemia, other aberrations of apolipoprotein B metabolism, heterozygous familial, presumed familial combined and non-familial (non-FH) forms of primary hypercholesterolemia (including
30 Frederickson Types IIa and IIb), cholesterol ester storage disease, and cholesterol ester transfer protein disease, and related diseases.

The conditions, diseases, and maladies
35 collectively referenced to as "Syndrome X" or Dysmetabolic Syndrome (as detailed in Johanson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **1997**, *82*, 727-734, and other

WO 01/96311

PCT/US01/18868

publications) include hyperglycemia and/or prediabetic insulin resistance syndrome, and is characterized by an initial insulin resistant state generating hyperinsulinemia, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance, which can progress to Type II diabetes, characterized by hyperglycemia, which can progress to diabetic complications.

The term "diabetes and related diseases" refers to Type II diabetes, Type I diabetes, impaired glucose tolerance, obesity, hyperglycemia, Syndrome X, dysmetabolic syndrome, diabetic complications and hyperinsulinemia.

The conditions, diseases and maladies collectively referred to as "diabetic complications" include retinopathy, neuropathy and nephropathy, and other known complications of diabetes.

The term "other type(s) of therapeutic agents" as employed herein refers to one or more antidiabetic agents (other than compounds of formula I), one or more anti-obesity agents, and/or one or more lipid-lowering agents, one or more lipid modulating agents (including anti-atherosclerosis agents), other types of anti-atherosclerosis agents, and/or one or more antiplatelet agents, one or more agents for treating hypertension, one or more anti-cancer drugs, one or more agents for treating arthritis, one or more anti-osteoporosis agents, one or more agents for treating immunomodulatory diseases.

The term "lipid-modulating" agent as employed herein refers to agents which lower LDL and/or raise HDL and/or lower triglycerides and/or lower total cholesterol and/or other known mechanisms for therapeutically treating lipid disorders.

The term "other types of anti-atherosclerosis agents" as employed herein refers to conventional anti-atherosclerosis agents including lipoxygenase inhibitors, ACAT inhibitors, antioxidants, PPAR agonists,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

phospholipase inhibitors (including PLA-2 inhibitors), and/or other known anti-atherosclerosis agents.

The terms pharmaceutically acceptable "salt" and "salts" refer to basic salts formed with inorganic and organic bases. Such salts include ammonium salts; alkali metal salts, such as lithium, sodium and potassium salts (which are preferred); alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts; salts with organic bases, such as amine like salts (e.g., dicyclohexylamine salt, benzathine, N-methyl-D-glucamine, and hydrabamine salts); and salts with amino acids like arginine, lysine and the like; and zwitterions, the so-called "inner salts". Nontoxic, pharmaceutically acceptable salts are preferred, although other salts are also useful, e.g., in isolating or purifying the product.

The term pharmaceutically acceptable "salt" and "salts" also includes acid addition salts. These are formed, for example, with strong inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, phosphoric acid or a hydrohalic acid such as HCl or HBr, with strong organic carboxylic acids, such as alkanecarboxylic acids of 1 to 4 carbon atoms which are unsubstituted or substituted, for example, by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, phthalic or terephthalic acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example ascorbic, glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, (for example aspartic or glutamic acid or lysine or arginine), or benzoic acid, or with organic sulfonic acids, such as (C1-C4) alkyl or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted, for example by halogen, for example methanesulfonic acid or p-toluenesulfonic acid.

The term "spirocyclic ring" as used in reference to $(CH_2)_x$ and/or $(CH_2)_y$ refers to a 3 to 7 membered spirocyclic ring formed from one or more of the carbons

WO 01/96311

PCT/US01/18868

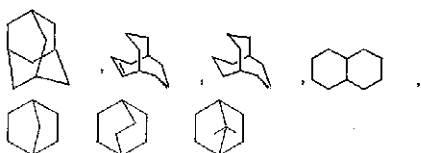
in $(CH_2)_x$ and/or one or more carbons in $(CH_2)_y$, together with additional carbons to make up a 3 to 7 membered ring.

- Unless otherwise indicated, the term "lower alkyl", "alkyl" or "alk" as employed herein alone or as part of another group includes both straight and branched chain hydrocarbons, containing 1 to 20 carbons, preferably 1 to 10 carbons, more preferably 1 to 8 carbons, in the normal chain, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, isobutyl, pentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, 4,4-dimethylpentyl, octyl, 2,2,4-trimethyl-pentyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, the various branched chain isomers thereof, and the like as well as such groups including 1 to 4 substituents such as halo, for example F, Br, Cl or I or CF_3 , alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, aryl(aryl) or diaryl, arylalkyl, arylalkyloxy, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, cycloalkylalkyloxy, amino, hydroxy, hydroxyalkyl, acyl, cycloheteroalkyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylalkyl, heteroarylalkoxy, aryloxyalkyl, alkylthio, arylalkylthio, aryloxyaryl, alkylamido, alkanoylamino, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, haloalkyl, trihaloalkyl and/or alkylthio.

- Unless otherwise indicated, the term "cycloalkyl" as employed herein alone or as part of another group includes saturated or partially unsaturated (containing 1 or 2 double bonds) cyclic hydrocarbon groups containing 1 to 3 rings, including monocyclic alkyl, bicyclic alkyl (or bicycloalkyl) and tricyclic alkyl, containing a total of 3 to 20 carbons forming the ring, preferably 3 to 10 carbons, forming the ring and which may be fused to 1 or 2 aromatic rings as described for aryl, which includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclodecyl and cyclododecyl, cyclohexenyl,

WO 01/96311

PCT/US01/18868



any of which groups may be optionally substituted with 1 to 4 substituents such as halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, aryl, aryloxy, arylalkyl, cycloalkyl, alkylamido, alkanoylamino, oxo, acyl, arylcarbonylamino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, amino, alkylamino, nitro, cyano, thiol and/or alkylthio and/or any of the substituents for alkyl.

10 The term "cycloalkenyl" as employed herein alone or as part of another group refers to cyclic hydrocarbons containing 3 to 12 carbons, preferably 5 to 10 carbons and 1 or 2 double bonds. Exemplary cycloalkenyl groups include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, 15 cyclooctenyl, cyclohexadienyl, and cycloheptadienyl, which may be optionally substituted as defined for cycloalkyl.

The term "alkanoyl" as used herein alone or as part of another group refers to alkyl linked to a carbonyl group.

20 Unless otherwise indicated, the term "lower alkenyl" or "alkenyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons, 25 and more preferably 1 to 8 carbons in the normal chain, which include one to six double bonds in the normal chain, such as vinyl, 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 4-pentenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 3-octenyl, 3-nonenyl, 4-decenyl, 30 3-undecenyl, 4-dodecenyl, 4,8,12-tetradecatrienyl, and the like, and which may be optionally substituted with 1

WO 01/96311

PCT/US01/18868

to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, hydroxy, heteroaryl, cycloheteroalkyl, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonyl-amino, nitro, cyano, thiol, alkylthio and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkynyl" or "alkynyl" as used herein by itself or as part of another group refers to straight or branched chain radicals of 2 to 20 carbons, preferably 2 to 12 carbons and more preferably 2 to 8 carbons in the normal chain, which include one triple bond in the normal chain, such as 2-propynyl, 3-butylnyl, 2-butylnyl, 4-pentylnyl, 3-pentylnyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 2-heptynyl, 3-heptynyl, 4-heptynyl, 3-octynyl, 3-nonylnyl, 4-decynyl, 3-undecynyl, 4-dodecynyl and the like, and which may be optionally substituted with 1 to 4 substituents, namely, halogen, haloalkyl, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, cycloalkyl, amino, heteroaryl, cycloheteroalkyl, hydroxy, alkanoylamino, alkylamido, arylcarbonylamino, nitro, cyano, thiol, and/or alkylthio, and/or any of the alkyl substituents set out herein.

The terms "arylalkenyl" and "arylalkynyl" as used alone or as part of another group refer to alkenyl and alkynyl groups as described above having an aryl substituent.

Where alkyl groups as defined above have single bonds for attachment to other groups at two different carbon atoms, they are termed "alkylene" groups and may optionally be substituted with 1 or 2 substituents as defined above for "alkyl", such as, for example alkyl, halo, hydroxy, alkoxy and/or cycloalkyl.

Where alkenyl groups as defined above and alkynyl groups as defined above, respectively, have single bonds for attachment at two different carbon atoms, they are

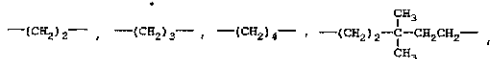
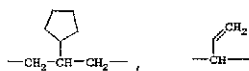
WO 01/96311

PCT/US01/18868

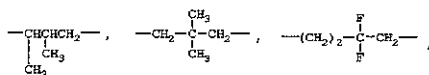
termed "alkenylene groups" and "alkynylene groups", respectively, and may optionally be substituted with 1 or 2 substituents as defined above for "alkenyl" and "alkynyl".

- 5 (CH₂)_x or (CH₂)_y includes alkylene groups as defined herein, which may optionally include 1, 2, or 3 substituents which include alkyl, alkenyl, halogen, aryl, hydroxy, alkoxy, or C₃-C₆ cycloalkyl.

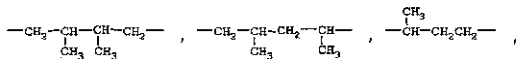
Examples of (CH₂)_x or (CH₂)_y, alkylene groups
10 include -CH₂-, -CH₂CH₂- ,



- 15
-CH₂CH(CH₃)-, -CH₂CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₂CH₃)CH₂- ,



- 20
-CH₂-CH(Cl)-CH₂-, -(CH₂)₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH(CH₃)-C(CH₃)₂- ,



- 25
-CH(OCH₃)-CH₂CH₂-, -(CH₂)₃-CF₃- .

The term "halogen" or "halo" as used herein alone or as part of another group refers to chlorine, bromine,

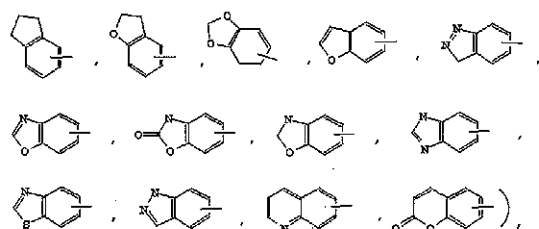
WO 01/96311

PCT/US01/18868

fluorine, and iodine as well as CF_3 , with chlorine or fluorine being preferred.

The term "metal ion" refers to alkali metal ions such as sodium, potassium or lithium and alkaline earth metal ions such as magnesium and calcium, as well as zinc and aluminum.

Unless otherwise indicated, the term "aryl" as employed herein alone or as part of another group refers to monocyclic and bicyclic aromatic groups containing 6 to 10 carbons in the ring portion (such as phenyl or naphthyl including 1-naphthyl and 2-naphthyl) and may optionally include one to three additional rings fused to a carbocyclic ring or a heterocyclic ring (such as aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl rings for example



and may be optionally substituted through available carbon atoms with 1, 2, or 3 groups selected from hydrogen, halo, haloalkyl, alkyl, haloalkyl, alkoxy, halophenyl, benzoyloxy, haloalkoxy, alkenyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkynyl, cycloalkyl-alkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, aryloxy, aryloxyalkyl, arylalkoxy, arylthio, arylazo, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylheteroaryl, heteroaryloxy, hydroxy, nitro, cyano, amino, substituted amino wherein the amino includes 1 or 2 substituents (which are alkyl, alkanoyl, aryl or any of the other aryl compounds mentioned in the

WO 01/96311

PCT/US01/18868

definitions), thiol, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, arylthioalkyl, alkoxyarylthio, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkyl-aminocarbonyl, arylaminocarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylcarbonyloxy, 5 arylcarbonyloxy, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, arylsulfinyl, arylsulfinylalkyl, arylsulfonylamino or arylsulfon-aminocarbonyl and/or any of the alkyl substituents set out herein.

Unless otherwise indicated, the term "lower 10 alkoxy", "alkoxy", "aryloxy" or "aralkoxy" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to an oxygen atom.

Unless otherwise indicated, the term "substituted 15 amino" as employed herein alone or as part of another group refers to amino substituted with one or two substituents, which may be the same or different, such as alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cycloheteroalkyl, cycloheteroalkylalkyl, cycloalkyl, 20 cycloalkylalkyl, haloalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl or thioalkyl. These substituents may be further substituted with a carboxylic acid and/or any of the substituents for alkyl as set out above. In addition, the amino substituents may be taken together with the nitrogen atom 25 to which they are attached to form 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 4-morpholinyl, 4-thiamorpholinyl, 1-piperazinyl, 4-alkyl-1-piperazinyl, 4-arylalkyl-1-piperazinyl, 4-diarylalkyl-1-piperazinyl, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, or 1-azepinyl, optionally 30 substituted with alkyl, alkoxy, alkylthio, halo, trifluoromethyl or hydroxy.

Unless otherwise indicated, the term "lower alkylthio", alkylthio, "arylthio" or "aralkylthio" as 35 employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aralkyl or aryl groups linked to a sulfur atom.

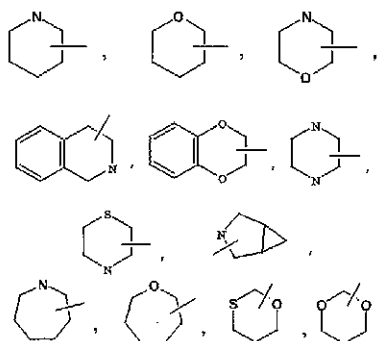
WO 01/96311

PCT/US01/18868

Unless otherwise indicated, the term "lower alkylamino", "alkylamino", "arylamino", or "arylalkylamino" as employed herein alone or as part of another group includes any of the above alkyl, aryl or arylalkyl groups linked to a nitrogen atom.

Unless otherwise indicated, the term "acyl" as employed herein by itself or part of another group, as defined herein, refers to an organic radical linked to a carbonyl ($\text{C}=\text{O}$) group; examples of acyl groups include any of the R^1 groups attached to a carbonyl, such as alkanoyl, alkenoyl, aroyl, aralkanoyl, heteroaroyl, cycloalkanoyl, cycloheteroalkanoyl and the like.

Unless otherwise indicated, the term "cycloheteroalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5-, 6- or 7-membered saturated or partially unsaturated ring which includes 1 to 2 hetero atoms such as nitrogen, oxygen and/or sulfur, linked through a carbon atom or a heteroatom, where possible, optionally via the linker $(\text{CH}_2)_x$ (where x is 1, 2 or 3), such as



and the like. The above groups may include 1 to 4 substituents such as alkyl, halo, oxo and/or any of of

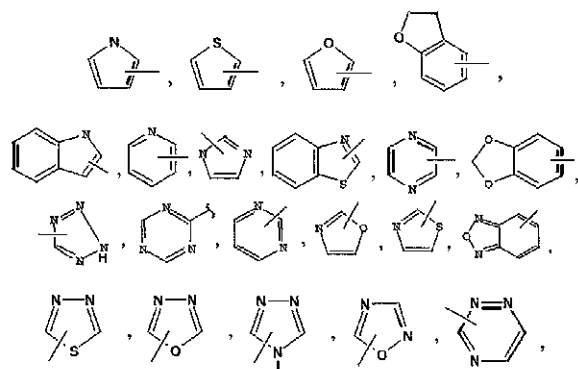
WO 01/96311

PCT/US01/18868

the alkyl substituents set out herein. In addition, any of the cycloheteroalkyl rings can be fused to a cycloalkyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring.

- Unless otherwise indicated, the term "heteroaryl" as used herein alone or as part of another group refers to a 5- or 6- membered aromatic ring which includes 1, 2, 3 or 4 hetero atoms such as nitrogen, oxygen or sulfur, and such rings fused to an aryl, cycloalkyl, heteroaryl or cycloheteroalkyl ring (e.g. benzothiophenyl, indolyl), and includes possible N-oxides. The heteroaryl group may optionally include 1 to 4 substituents such as any of the substituents set out above for alkyl. Examples of heteroaryl groups include the following:

15



20

and the like.

- The term "cycloheteroalkylalkyl" as used herein alone or as part of another group refers to cycloheteroalkyl groups as defined above linked through a C atom or heteroatom to a $(CH_2)_x$ chain.

The term "heteroarylalkyl" or "heteroarylalkenyl" as used herein alone or as part of another group refers

WO 01/96311

PCT/US01/18868

to a heteroaryl group as defined above linked through a C atom or heteroatom to a $-(CH_2)_x-$ chain, alkylene or alkenylene as defined above.

5 The term "polyhaloalkyl" as used herein refers to an "alkyl" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as CF_3CH_2 , CF_3 or $CF_3CF_2CH_2$.

10 The term "polyhaloalkoxy" as used herein refers to an "alkoxy" or "alkyloxy" group as defined above which includes from 2 to 9, preferably from 2 to 5, halo substituents, such as F or Cl, preferably F, such as CF_3CH_2O , CF_3O or $CF_3CF_2CH_2O$.

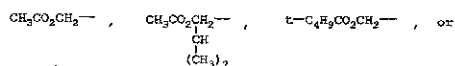
15 All stereoisomers of the compounds of the instant invention are contemplated, either in admixture or in pure or substantially pure form. The compounds of the present invention can have asymmetric centers at any of the carbon atoms including any one or the R substituents. Consequently, compounds of formula I can exist in enantiomeric or diastereomeric forms or in mixtures thereof. The processes for preparation can utilize racemates, enantiomers or diastereomers as starting materials. When diastereomeric or enantiomeric products are prepared, they can be separated by conventional methods for example, chromatographic or fractional
20 crystallization.
25

The term "prodrug esters" as employed herein includes esters and carbonates formed by reacting one or more hydroxyls of compounds of formula I with alkyl, alkoxy, or aryl substituted acylating agents employing
30 procedures known to those skilled in the art to generate acetates, pivalates, methylcarbonates, benzoates and the like. In addition, prodrug esters which are known in the art for carboxylic and phosphorus acid esters such as methyl, ethyl, benzyl and the like.

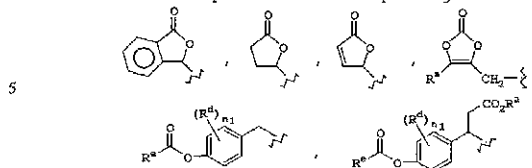
WO 01/96311

PCT/US01/18868

Examples of such prodrug esters include



Other examples of suitable prodrug esters include



wherein R^a can be H, alkyl (such as methyl or t-butyl), arylalkyl (such as benzyl) or aryl (such as phenyl); R^d is H, alkyl, halogen or alkoxy, R^e is alkyl, aryl, arylalkyl or alkoxyl, and n_1 is 0, 1 or 2.

Compounds of the invention may be prepared by the following method.

Referring to Reaction Scheme 1, Knoevenagel

15 condensation of readily available beta-keto ester 1, where R is lower alkyl, with aldehyde 2 under standard conditions (e.g. HOAc, piperidine, toluene, reflux) affords the corresponding adduct 3. Base induced 1,4-addition of ketone 4 (e.g. $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ or NaHDMS in THF or EtONa in EtOH) provides the adduct 5, usually as a mixture of diastereomers.

Conversion of the 1,5-diketone 5 to the pyridyl ester 6 may be effected by treatment with an ammonia source (such as NH_4OAc) in the presence of an oxidant (such as $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ or oxygen) in a suitable solvent (such as refluxing HOAc), or by reaction of 5 with hydroxylamine hydrochloride in HOAc with heat. The ester functionality of 6 can be reduced by standard methods (LiAlH_4 , DIBAL, LiBH_4) to give alcohol 7 which can

25

30 subsequently be converted to the corresponding halide 8

WO 01/96311

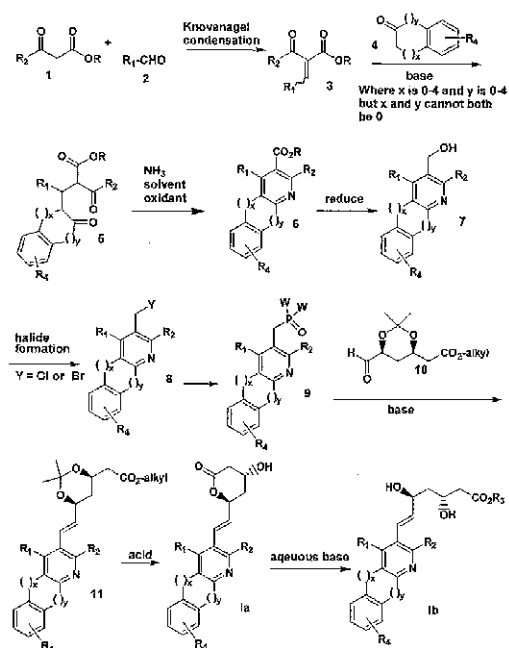
PCT/US01/18868

- (e.g. PBr_3 in CH_2Cl_2 , $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ in CH_3CN , or POCl_3).
- Conversion of halide 8 to the phosphorus compound 9 where W is Ph or alkyl is effected by treatment of 8 with W_3POEt in toluene. Conversion of halide 8 to compound 9 where W is OR (R is lower alkyl) may be effected by the reaction of 8 with $\text{HOP(OR)}_2/\text{base}/\text{THF}$ or by Arbuzov reaction with P(OR)_3 . Wittig reaction between 9 and aldehyde 10 (aldehyde 10 has been previously described in US patent 5,686,433) may be effected under standard conditions with base (n-BuLi, LiN(TMS)_2 , LDA) in an appropriate solvent (THF, Et_2O , toluene, DMPU) to afford the adduct 11. Treatment of 11 under acidic conditions (e.g. TFA, HCl) effects the conversion of 11 to lactone Ia.
- Saponification of Ia to Ib (where R_1 is alkali metal, or alkaline earth metal) can be effected by treatment of Ia with aqueous base or subsequently acidified to give Ib where R_1 is H. Additionally, Ia can be treated with an alcohol of the type R_2OH under basic conditions to form the corresponding esters of Ib.
- As seen in Reaction Scheme 2, the saturated derivatives of compound I (where --- is $\text{CH}_2\text{---CH}_2$) are obtained by catalytic (Pd/C , Pt/C , Pd(OH)_2) hydrogenation of 11, Ia, or Ib to afford 12, Ic, or Id, respectively. Compound 12 may be converted to Ic and Id following the earlier described methods for the conversion of compound 11 to Ia and Ib.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

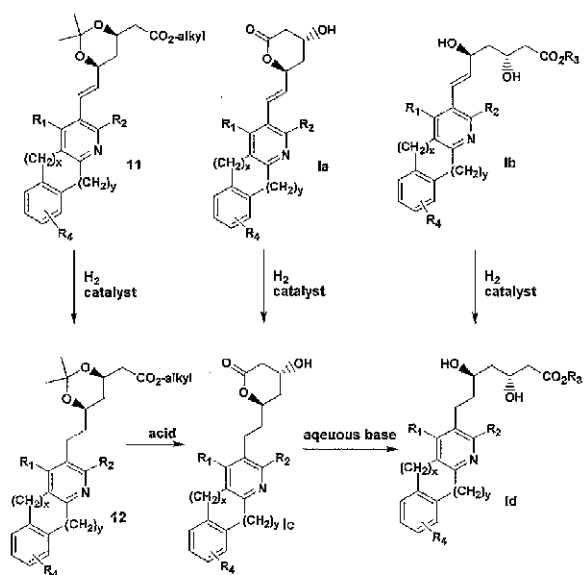
Scheme 1



WO 01/96311

PCT/US01/18868

Scheme 2



WO 01/96311

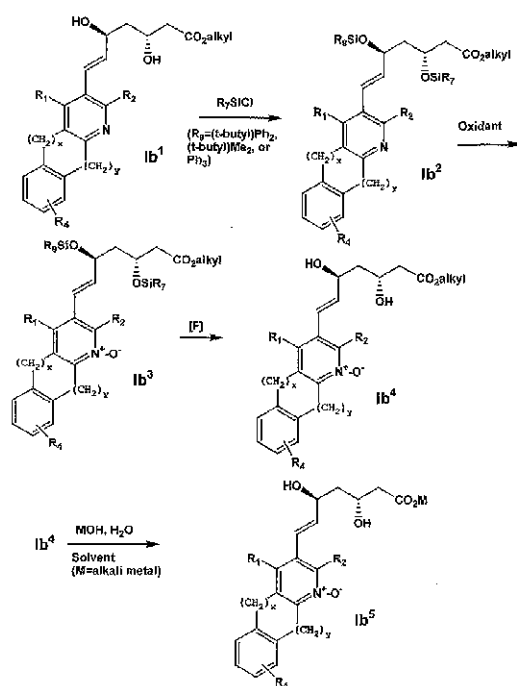
PCT/US01/18868

The synthesis of compounds I wherein ~~is~~ is CH=CH and n is 1, is described in Scheme 3. Bis-silylation of compound Ib¹ with a bulky silylchloride (e.g., ClSi(t-butyl)Ph₂, ClSi(t-butyl)Me₂, ClSiPh₃) in the presence of a
5 suitable base (e.g., TEA, imidazole, pyridine) and solvent (e.g., CH₂Cl₂, THF) provides compound Ib². Treatment of Ib² with oxidants such as m-CPBA or CF₃CO₂H in an appropriate solvent such as CH₂Cl₂ or HOAc affords N-oxide Ib³. Desilylation of Ib³ (TBAF/HOAc/THF or
10 HF/CH₃CN) gives Ib⁴ which may be saponified to Ib⁵ using aqueous solutions of a metal hydroxide in an appropriate solvent (e.g., MeOH, dioxane).

WO 01/96311

PCT/US01/18868

SCHEME 3



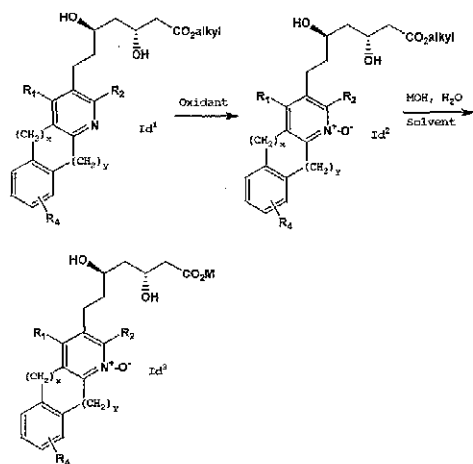
WO 01/96311

PCT/US01/18868

Additionally, compound Id¹ may be oxidized and saponified, as described above, to provide compounds I wherein n is CH_2CH_2 and n is 1 (e.g., compounds Id² and Id³) as shown in Scheme 4.

5

SCHEME 4

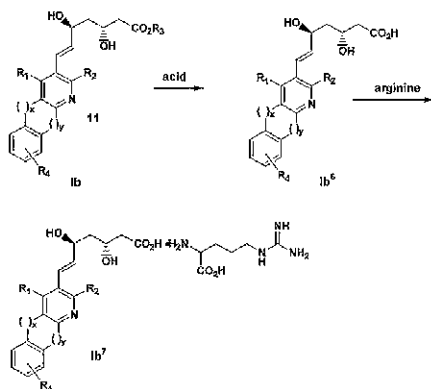


WO 01/96311

PCT/US01/18868

Referring to Scheme 5, the arginine salt of the compounds of formula I of the invention may be prepared by treating alkali metal salt (preferably sodium) Ib with acid (TFA, HCl) to form the acid Ib⁶ which is treated with arginine in the presence of suitable solvents such as ethyl alcohol and H₂O, ethyl acetate, acetonitrile and the like, to form arginine salt Ib⁷.

Scheme 5



Scheme 6 depicts a preferred method for preparing the HMG CoA reductase inhibitor of formula I of the invention using the Julia-Kocienski olefination reaction employing 4-pyridyl carboxylaldehyde (18) and chiral sulfone (16). The desired *trans* intermediate (19) is isolated in high yield and optical purity which is converted to the final product of the invention. As will be seen, the chiral sulfone (16), a key intermediate in the Julia-Kocienski step, is prepared in three steps starting from the commercially available Kaneka alcohol (12) via triflate (13) and sulfide intermediate (15).

WO 01/96311

PCT/US01/18868

Referring to Scheme 6, treatment of commercially available chiral alcohol (12) with triflic anhydride and triethylamine in dichloromethane at low temperature (for example 0 to -30°C) affords triflate (13). Other
5 pyridine or amine bases may be employed. Triflate (13) (without being isolated) is carried onto the next step without further purification. A methylene chloride solution of triflate (13) is treated with 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (14) to provide the chiral sulfide (15)
10 which is oxidized with hydrogen peroxide in the presence of catalytic ammonium heptamolybdate tetrahydrate to give crystalline sulfone (16). Other oxidant, such as m-chloro-p-benzoic acid (mCPBA) may be employed.

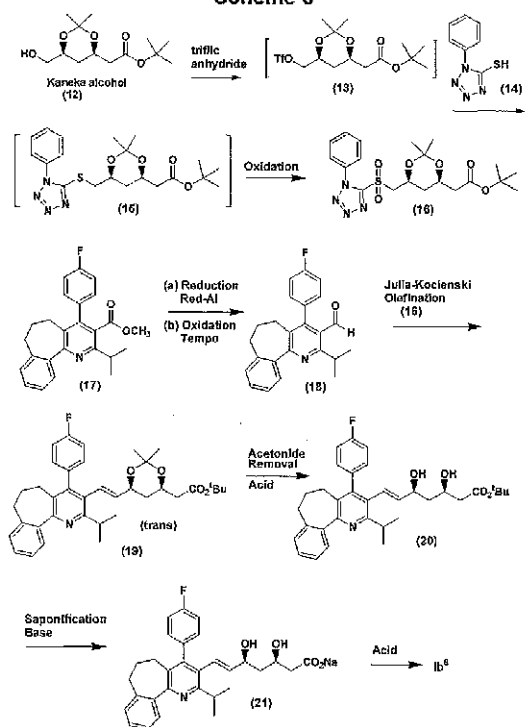
Addition of LiHMDS or NaHMDS to a mixture of
15 sulfone (16) and pyridine carboxylaldehyde (18) in THF at low temperature (-78 to -35°C) provides trans olefin (19) in high diastereoselectivity (>99%).

The pyridine aldehyde (18) is obtained as a crystalline solid from the corresponding ester (17).
20 Reduction of ester (17) with Red-Al followed by oxidation with Tempo (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) gives aldehyde (18) in high yield. The final compound Ib⁹ of the invention is prepared in a one pot procedure starting from (19) without isolating any intermediates. Removal
25 of acetonide under acidic condition provides diol (20) which upon further treatment with sodium hydroxide gives the sodium salt of the acid (21). Subsequent treatment of 21 with acid followed by the addition of arginine produces crystalline arginine salt of the invention Ib⁹.
30

WO 01/96311

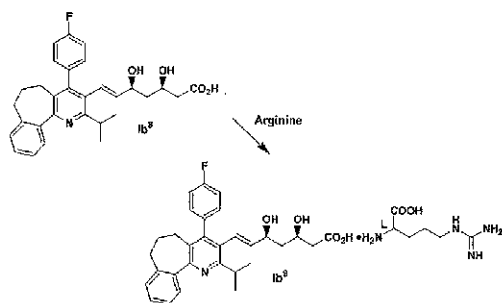
PCT/US01/18868

Scheme 6



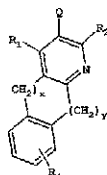
WO 01/96311

PCT/US01/18868



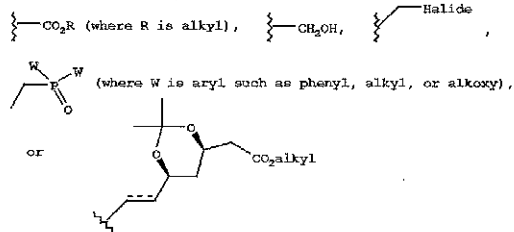
In addition, in accordance with the present invention, intermediates 6, 7, 8, 9, 11 and 12 are novel compounds and form part of the present invention. These compounds have the general structure

II



wherein x , y , R_1 , R_2 , R_4 are as defined above, Q is

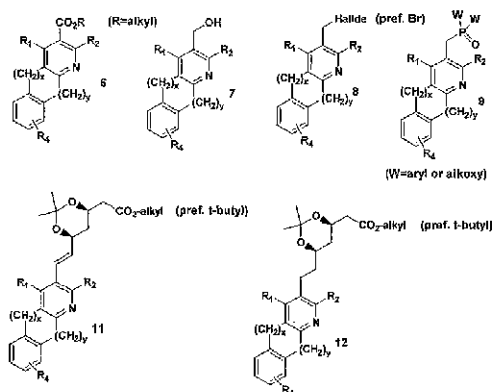
10



WO 01/96311

PCT/US01/18868

Thus, the intermediates of the invention can have the following structures:



5

Compounds containing dihydroxy acid HMG-CoA binding domain side chains may be prepared in homochiral form, which is preferred, or may be prepared as racemic mixtures (3S*, 5R*) and may later be resolved to obtain the 3S, 5R isomer.

The compounds of the invention are inhibitors of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase and thus are useful in inhibiting cholesterol biosynthesis and/or in lowering triglycerides, in a manner similar to atorvastatin, pravastatin, simvastatin, lovastatin, cerivastatin, visastatin (or rosuvastatin) (Astra Zeneca ZD4522), fluvastatin, itavastatin (or pitavastatin) and the like.

A further aspect of the present invention is a pharmaceutical composition containing at least one of the compounds of formula I of the present invention in association with a pharmaceutical vehicle or diluent.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles of diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration. The compounds can be administered by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations. Such dosage forms contain from 0.1 to 1500 mg of active compound per dosage, for use in the treatment. The dose to be administered depends on the unitary dose, the symptoms, and the age and the body weight of the patient.

The compounds of the present invention can be administered in a similar manner as known compounds suggested for use in inhibiting cholesterol biosynthesis, such as pravastatin, lovastatin, simvastatin, visastatin (or rosuvastatin), atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, itavastatin (or pitavastatin), and the like, in mammalian species such as humans, dogs, cats and the like. Thus, the compounds of the invention may be administered in an amount from about 0.1 to 500 mg in a single dose or in the form of individual doses from 1 to 4 times per day, preferably 0.2 to 100 mg daily or in sustained release form.

The HMG CoA reductase inhibitors of formula I may be employed in combination with all therapeutic agents which are useful in combination with HMG CoA reductase inhibitors.

Thus, where desired, the compounds of structure I may be used in combination with one or more hypolipidemic agents or lipid-lowering agents, or lipid agents, or lipid modulating agents, and/or one or more other types of therapeutic agents including antidiabetic agents, anti-obesity agents, antihypertensive agents, platelet aggregation inhibitors, anti-Alzheimer's agents, anti-dementia agents, anti-osteoporosis agents, and/or hormone replacement therapeutic agents, and/or other therapeutic

WO 01/96311

PCT/US01/18868

agents, and/or other cardiovascular agents (including anti-anginal agents, anti-arrhythmic agents, anti-atherosclerosis agents, anti-inflammatory agents, anti-platelet agents, anti-heart failure agents), anti-cancer agents, anti-infective agents, hormone replacement agents, growth hormone secretagogues, selective androgen receptor modulators, and/or other therapeutic agents which may be administered orally in the same dosage form or in a separate oral dosage form, or by injection.

The hypolipidemic agent or lipid-lowering agent or other lipid agent or lipid modulating agent which may be optionally employed in combination with the compounds of formula I of the invention may include 1,2,3 or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, PPAR α agonists, PPAR dual α/γ agonists, PPAR δ agonists, fibric acid derivatives, ACAT inhibitors, lipoxygenase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, cholesteryl ester transfer protein inhibitors, bile acid sequestrants, and/or nicotinic acid and derivatives thereof.

MTP inhibitors employed herein include MTP inhibitors disclosed in U.S. Patent No. 5,595,872, U.S. Patent No. 5,739,135, U.S. Patent No. 5,712,279, U.S. Patent No. 5,760,246, U.S. Patent No. 5,827,875, U.S. Patent No. 5,885,983 and U.S. Application Serial No. 09/175,180 filed October 20, 1998, now U.S. Patent No. 5,962,440. Preferred are each of the preferred MTP inhibitors disclosed in each of the above patents and applications.

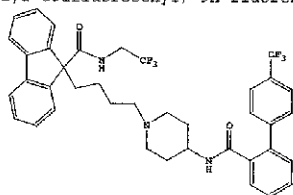
All of the above U.S. Patents and applications are incorporated herein by reference.

Most preferred MTP inhibitors to be employed in accordance with the present invention include preferred MTP inhibitors as set out in U.S. Patent Nos. 5,739,135 and 5,712,279, and U.S. Patent No. 5,760,246.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The most preferred MTP inhibitor is 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzoyl]amino]-1-piperidinyl]butyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-fluorene-9-carboxamide



5

The hypolipidemic agent may be an HMG CoA reductase inhibitor which includes, but is not limited to, mevastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,983,140, lovastatin (mevinolin) and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938, pravastatin and related compounds such as disclosed in U.S. Patent No. 4,346,227, simvastatin and related compounds as disclosed in U.S. Patent Nos. 4,448,784 and 4,450,171. Other HMG CoA reductase inhibitors which may be employed herein include, but are not limited to, fluvastatin, disclosed in U.S. Patent No. 5,354,772, cerivastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 5,006,530 and 5,177,080, atorvastatin disclosed in U.S. Patent Nos. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 and 5,686,104, pitavastatin (Nissan/Sankyo's nisvastatin (NK-104) or itavastatin), disclosed in U.S. Patent No. 5,011,930, Shionogi-Astra/Zeneca rosuvastatin (visastatin (ZD-4522)) disclosed in U.S. Patent No. 5,260,440, and related statin compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,753,675, pyrazole analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in U.S. Patent No. 4,613,610, indene analogs of mevalonolactone derivatives as disclosed in PCT application WO 86/03488, 6-[2-(substituted-pyrrol-1-yl)-alkyl]pyran-2-ones and derivatives thereof as disclosed in U.S. Patent No. 4,647,576, Searle's SC-45355 (a 3-

30

WO 01/96311

PCT/US01/18868

substituted pentanedioic acid derivative)
dichloroacetate, imidazole analogs of mevalonolactone as
disclosed in PCT application WO 86/07054, 3-carboxy-2-
hydroxy-propane-phosphonic acid derivatives as disclosed
5 in French Patent No. 2,596,393, 2,3-disubstituted
pyrrole, furan and thiophene derivatives as disclosed in
European Patent Application No. 0221025, naphthyl analogs
of mevalonolactone as disclosed in U.S. Patent No.
4,686,237, octahydronaphthalenes such as disclosed in
10 U.S. Patent No. 4,499,289, keto analogs of mevinolin
(lovastatin) as disclosed in European Patent Application
No. 0,142,146 A2, and quinoline and pyridine derivatives
disclosed in U.S. Patent No. 5,506,219 and 5,691,322.

In addition, phosphinic acid compounds useful in
15 inhibiting HMG CoA reductase suitable for use herein are
disclosed in GB 2205837.

The squalene synthetase inhibitors suitable for
use herein include, but are not limited to, α -phosphono-
sulfonates disclosed in U.S. Patent No. 5,712,396, those
20 disclosed by Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31,
No. 10, pp 1869-1871, including isoprenoid (phosphinyl-
methyl)phosphonates as well as other known squalene
synthetase inhibitors, for example, as disclosed in U.S.
Patent No. 4,871,721 and 4,924,024 and in Biller, S.A.,
25 Neuenchwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D.,
Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

In addition, other squalene synthetase inhibitors
suitable for use herein include the terpenoid
pyrophosphates disclosed by P. Ortiz de Montellano et al,
30 J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, the farnesyl
diphosphate analog A and presqualene pyrophosphate (PSQ-
PP) analogs as disclosed by Corey and Volante, J. Am.
Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, phosphinylphosphonates
reported by McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109,
35 5544 and cyclopropanes reported by Capson, T.L., PhD
dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah,

WO 01/46311

PCT/US01/18868

Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51,
Summary.

- Other hypolipidemic agents suitable for use herein include, but are not limited to, fibric acid derivatives, such as fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, clinofibrate and the like, probucol, and related compounds as disclosed in U.S. Patent No. 3,674,836, probucol and gemfibrozil being preferred, bile acid sequestrants such as cholestyramine, colestipol and DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®) and cholestagel (Sankyo/Geltex), as well as lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (an N-substituted ethanolamine derivative), imanixil (HOE-402), tetrahydrolipstatin (THL), istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche), aminocyclodextrin (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulene derivative), melinamide (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 and CL-283,546 (disubstituted urea derivatives), nicotinic acid (niacin), acipimox, acifran, neomycin, p-aminosalicylic acid, aspirin, poly(diallylmethylamine) derivatives such as disclosed in U.S. Patent No. 4,759,923, quaternary amine poly(diallyldimethylammonium chloride) and ionenes such as disclosed in U.S. Patent No. 4,027,009, and other known serum cholesterol lowering agents.

- The other hypolipidemic agent may be an ACAT inhibitor (which also has anti-atherosclerosis activity) such as disclosed in, Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CL-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1996), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7.
- 15 Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), as well as F-1394, CS-505,
- 20 F-12511, HL-004, K-10065 and YIC-C8-434.
- The hypolipidemic agent may be an upregulator of LDL receptor activity such as MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) and LY295427 (Eli Lilly).
- The hypolipidemic agent may be a cholesterol
- 25 absorption inhibitor preferably Schering-Plough's SCH48461 (ezetimibe) as well as those disclosed in Atherosclerosis 115, 45-63 (1995) and J. Med. Chem. 41, 973 (1998).
- The other lipid agent or lipid-modulating agent
- 30 may be a cholesteryl transfer protein inhibitor (CETP) such as Pfizer's CP-529,414 as well as those disclosed in WO/0038722 and in EP 818448 (Bayer) and EP 992496, and Pharmacia's SC-744 and SC-795, as well as CETi-1 and JTT-705.
- 35 The hypolipidemic agent may be an ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitor such as disclosed in Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999).

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The ATP citrate lyase inhibitor which may be employed in the combination of the invention may include, for example, those disclosed in U.S. Patent No. 5,447,954.

- 5 The other lipid agent also includes a phytoestrogen compound such as disclosed in WO 00/30665 including isolated soy bean protein, soy protein concentrate or soy flour as well as an isoflavone such as genistein, daidzein, glycitein or equol, or phytosterols,
- 10 phytostanol or tocotrienol as disclosed in WO 2000/015201;
- a beta-lactam cholesterol absorption inhibitor such as disclosed in EP 675714;
- an HDL upregulator such as an LXR agonist, a PPAR
- 15 α -agonist and/or an FXR agonist;
- an α -glucosidase inhibitor, an aldose reductase inhibitor and/or an LDL catabolism promoter such as disclosed in EP 1022272;
- a sodium-proton exchange inhibitor such as
- 20 disclosed in DE 19622222;
- an LDL-receptor inducer or a steroidal glycoside such as disclosed in U.S. Patent No. 5,698,527 and GB 2304106;
- an anti-oxidant such as beta-carotene, ascorbic
- 25 acid, α -tocopherol or retinol as disclosed in WO 94/15592 as well as Vitamin C and an antihomocysteine agent such as folic acid, a folate, Vitamin B6, Vitamin B12 and Vitamin E;
- isoniazid as disclosed in WO 97/35576;
- 30 a cholesterol absorption inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, or a lanosterol demethylase inhibitor as disclosed in WO 97/48701;
- a PPAR δ agonist for treating dyslipidemia;
- or a sterol regulating element binding protein-I
- 35 (SRREBP-1) as disclosed in WO 2000/050574, for example, a sphingolipid, such as ceramide, or neutral sphingomyelinase (N-SMase) or fragment thereof.

WO 01/46311

PCT/US01/18868

Preferred hypolipidemic agents are pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitavastatin and rosuvastatin, as well as niacin and/or cholestagel.

5 The above-mentioned U.S. patents are incorporated herein by reference. The amounts and dosages employed will be as indicated in the Physician's Desk Reference and/or in the patents set out above or as otherwise known in the art.

10 The compounds of formula I of the invention will be employed in a weight ratio to the hypolipidemic agent (were present), within the range from about 500:1 to about 1:500, preferably from about 100:1 to about 1:100.

15 The dose administered must be carefully adjusted according to age, weight and condition of the patient, as well as the route of administration, dosage form and regimen and the desired result.

The dosages and formulations for the hypolipidemic agent or other lipid agent or lipid modulating agent will be as disclosed in the various patents and applications discussed above.

20 The dosages and formulations for the other hypolipidemic agent or other lipid agent or lipid modulating agent to be employed, where applicable, will be as set out in the latest edition of the Physicians' Desk Reference.

25 For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing the MTP inhibitor in an amount within the range of from about 0.01 mg to about 500 mg and preferably from about 0.1 mg to about 100 mg, one to four times daily.

30 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the MTP inhibitor in an amount of from about 1 to about 500 mg, preferably from about 2 to about 400 mg, and more preferably from about 5 to about 250 mg, one to four times daily.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

For oral administration, a satisfactory result may be obtained employing an HMG CoA reductase inhibitor, for example, pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin or cerivastatin in dosages employed as indicated in the Physician's Desk Reference, such as in an amount within the range of from about 1 to 2000 mg, and preferably from about 4 to about 200 mg.

The squalene synthetase inhibitor may be employed in dosages in an amount within the range of from about 10 mg to about 2000 mg and preferably from about 25 mg to about 200 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the HMG CoA reductase inhibitor in an amount from about 0.1 to about 100 mg, preferably from about 0.5 to about 80 mg, and more preferably from about 1 to about 40 mg.

A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules will contain the squalene synthetase inhibitor in an amount of from about 10 to about 500 mg, preferably from about 25 to about 200 mg.

The anti-atherosclerotic agent includes a lipoxxygenase inhibitor including a 15-lipoxygenase (15-LO) inhibitor such as benzimidazole derivatives as disclosed in WO 97/12615, 15-LO inhibitors as disclosed in WO 97/12613, isothiazolones as disclosed in WO 96/38144, and 15-LO inhibitors as disclosed by Sendobry et al "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties," Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, and Cornicelli et al, "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

The compounds of formula I and the hypolipidemic agent may be employed together in the same oral dosage form or in separate oral dosage forms taken at the same time.

WO 01/46311

PCT/US01/18868

The compositions described above may be administered in the dosage forms as described above in single or divided doses of one to four times daily. It may be advisable to start a patient on a low dose combination and work up gradually to a high dose combination.

The antidiabetic agent which may be optionally employed in combination with the HMG-CoA reductase inhibitor of formula I may be 1,2,3 or more antidiabetic agents or antihyperglycemic agents including insulin secretagogues or insulin sensitizers, which may include biguanides, sulfonyl ureas, glucosidase inhibitors, aldose reductase inhibitors, PPAR γ agonists such as thiazolidinediones, PPAR α agonists (such as fibric acid derivatives), PPAR δ antagonists or agonists, α P2 inhibitors, PPAR α/γ dual agonists, dipeptidyl peptidase IV (DP4) inhibitors, SGLT2 inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors, and/or meglitinides, as well as insulin, and/or glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and/or a PTP-1B inhibitor (protein tyrosine phosphatase-1B inhibitor).

The antidiabetic agent may be an oral antihyperglycemic agent preferably a biguanide such as metformin or phenformin or salts thereof, preferably metformin HCl.

Where the antidiabetic agent is a biguanide, the compounds of structure I will be employed in a weight ratio to biguanide within the range from about 0.001:1 to about 10:1, preferably from about 0.01:1 to about 5:1.

The antidiabetic agent may also preferably be a sulfonyl urea such as glyburide (also known as glibenclamide), glimepiride (disclosed in U.S. Patent No. 4,379,785), glipizide, gliclazide or chlorpropamide, other known sulfonylureas or other antihyperglycemic agents which act on the ATP-dependent channel of the β -cells, with glyburide and glipizide being preferred,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

which may be administered in the same or in separate oral dosage forms.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the sulfonyl urea in the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.02:1 to about 5:1.

The oral antidiabetic agent may also be a glucosidase inhibitor such as acarbose (disclosed in U.S. Patent No. 4,904,769) or miglitol (disclosed in U.S. Patent No. 4,639,436), which may be administered in the same or in a separate oral dosage forms.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the glucosidase inhibitor within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.05:1 to about 10:1.

The compounds of structure I may be employed in combination with a PPAR γ agonist such as a thiazolidinedione oral anti-diabetic agent or other insulin sensitizers (which has an insulin sensitivity effect in NIDDM patients) such as troglitazone (Warner-Lambert's Rezulin[®], disclosed in U.S. Patent No. 4,572,912), rosiglitazone (SKB), pioglitazone (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (disclosed in U.S. Patent No. 5,594,016), Glaxo-Welcome's GL-262570, englitazone (CP-68722, Pfizer) or darglitazone (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN), or YM-440 (Yamanouchi), preferably rosiglitazone and pioglitazone.

The compounds of structure I will be employed in a weight ratio to the thiazolidinedione in an amount within the range from about 0.01:1 to about 100:1, preferably from about 0.05:1 to about 10:1.

The sulfonyl urea and PPAR γ agonists in amounts of less than about 150 mg oral antidiabetic agent may be incorporated in a single tablet with the compounds of structure I.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The compounds of structure I may also be employed in combination with a antihyperglycemic agent such as insulin or with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) or mimetic such as GLP-1(1-36) amide, GLP-1(7-36) amide, GLP-1(7-37) (as disclosed in U.S. Patent No. 5,614,492 to Habener, the disclosure of which is incorporated herein by reference), as well as AC2993 (Amylen) and LY-315902 (Lilly), which may be administered via injection, intranasal, inhalation or by transdermal or buccal devices.

Where present, metformin, the sulfonyl ureas, such as glyburide, glimepiride, glipiride, glipizide, chlorpropamide and gliclazide and the glucosidase inhibitors acarbose or miglitol or insulin (injectable, pulmonary, buccal, or oral) may be employed in formulations as described above and in amounts and dosing as indicated in the Physician's Desk Reference (PDR).

Where present, metformin or salt thereof may be employed in amounts within the range from about 500 to about 2000 mg per day which may be administered in single or divided doses one to four times daily.

Where present, the PPAR anti-diabetic agent may be employed in amounts within the range from about 0.01 to about 2000 mg/day which may be administered in single or divided doses one to four times per day.

Where present insulin and other anti-diabetic agents as set out above may be employed in formulations, amounts and dosing as indicated by the Physician's Desk Reference.

Where present GLP-1 peptides or mimetics may be administered in oral buccal formulations, by nasal administration or parenterally as described in U.S. Patent Nos. 5,346,701 (TheraTech), 5,614,492 and 5,631,224 which are incorporated herein by reference.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The antidiabetic agent or other lipid agent may also be a PPAR modulator such as a PPAR α/γ dual agonist such as AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRF297 (Kyorin Merck) as well as those
5 disclosed by Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Co-ligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47,
10 1841-1847 (1998), and in U.S. application Serial No. 09/664,598, filed September 18, 2000, (attorney file LA29) the disclosure of which is incorporated herein by reference, employing dosages as set out therein, which compounds designated as preferred are preferred for use
15 herein.

The antidiabetic agent may be an SGLT2 inhibitor such as disclosed in U.S. application Serial No. 09/679,027, filed October 4, 2000 (attorney file LA49), employing dosages as set out therein. Preferred are the
20 compounds designated as preferred in the above application.

The antidiabetic agent may be an $\alpha P2$ inhibitor such as disclosed in U.S. application Serial No. 09/391,053, filed September 7, 1999, and in U.S.
25 application Serial No. 09/519,079, filed March 6, 2000 (attorney file LA27), employing dosages as set out herein. Preferred are the compounds designated as preferred in the above application.

The antidiabetic agent may be a DP4 inhibitor such
30 as disclosed in application Serial No. 09/788,173, filed February 16, 2001 (attorney file LA50), WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cyanopyridin-2-yl)amino]ethyl]amino]acetyl]-2-
35 cyano-(S)-pyrrolidine) (Novartis) (preferred) as disclosed by Hughes et al, Biochemistry, 38(36), 11597-

WO 01/96311

PCT/US01/18868

11603, 1999, TSL-225 (tryptophyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isocoumarin-3-carboxylic acid (disclosed by Yamada et
al, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540, 2-
cyanopyrrolidides and 4-cyanopyrrolidides as disclosed by
5 Ashworth et al, Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No.
22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996) employing dosages
as set out in the above references.

The meglitinide which may optionally be employed
in combination with the compound of formula I of the
10 invention may be repaglinide or Starlix® (Novartis),
nateglinide (Novartis) or KAD1229 (PF/Kissei), with
repaglinide being preferred.

The antidiabetic compound may be a melanocortin
receptor agonist such as a spiropiperidine as disclosed
15 in WO 99/64002.

The HMG CoA reductase inhibitor of formula I will
be employed in a weight ratio to the meglitinide, PPAR
modulator such as a PPAR γ agonist, PPAR α agonist, PPAR δ
agonists or antagonist, PPAR α/γ dual agonist, $\alpha P2$
20 inhibitor, DP4 inhibitor or SGLT2 inhibitor or other
antidiabetic agent within the range from about 0.01:1 to
about 100:1, preferably from about 0.05:1 to about 10:1.

The other type of therapeutic agent which may be
optionally employed with the HMG CoA reductase inhibitor
25 of formula I may be 1, 2, 3 or more of an anti-obesity
agent including a beta 3 adrenergic agonist, a lipase
inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor,
an $\alpha P2$ inhibitor, a thyroid receptor beta drug, a PTP-1B
inhibitor, an anorectic agent, a PPAR modulator including
30 PPAR γ antagonists, PPAR α agonists, PPAR δ antagonists, a
CCKA agonist, a leptin inhibitor such as a leptin
receptor activator, a neuropeptide Y antagonist, a
melanocortin-4-receptor (MC4R) agonist, a fatty acid
oxidation upregulator or inducer (such as Famoxin®
35 Genset).

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The beta 3 adrenergic agonist which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), or CP331648 (Pfizer) or other known beta 3 agonists as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 and 5,488,064, with AJ9677, L750,355 and CP331648 being preferred.

The neuropeptide Y antagonists which may be optionally employed in combination with a compound of formula I include those described in WO 0113917 (BMS) or in U.S. Patent No. 6,218,408 (Synaptic) and in WO 0114376 (Banyu).

The lipase inhibitor which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be orlistat or ATL-962 (Alizyme), with orlistat being preferred.

The serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be sibutramine, topiramate (Johnson & Johnson) or axokine (Regeneron), with sibutramine and topiramate being preferred.

The thyroid receptor beta compound which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be a thyroid receptor ligand as disclosed in WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio), GB98/284425 (KaroBio), and U.S. Provisional Application 60/183,223 filed February 17, 2000, with compounds of the KaroBio applications and the above U.S. provisional application being preferred.

The anorectic agent which may be optionally employed in combination with a compound of formula I may be dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine or mazindol, with dexamphetamine being preferred.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The CCKA agonists which may be employed herein include Glaxo-SmithKline's GI-181,771 and Sanofi's SR146,131.

5 The PTP-1B inhibitor which may be an anti-obesity and/or an antidiabetic agent include those disclosed in WO 99/585,521, WO 99/58518, WO 99/58522 and WO 99/61435.

The anti-obesity agent employed may also be Pfizer's P57 or CP-644,673 (licensed from Phytopharm).

10 The various anti-obesity agents described above may be employed in the same dosage form with the compound of formula I or in different dosage forms, in dosages and regimens as generally known in the art or in the PDR.

The antihypertensive agents which may be employed in combination with the HMG CoA reductase inhibitors of the invention include ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, NEP inhibitors such as candoxatril, NEP/ACE inhibitors, as well as calcium channel blockers (such as verapamil and amlodipine besylate), T-channel calcium antagonists (such as mibefradil), β -adrenergic
15 blockers, diuretics, α -adrenergic blockers (such as doxazosin mesylate and terazosin HCl), dual action receptor antagonists (DARA), heart failure drugs such as digoxin, and other types of antihypertensive agents.

The angiotensin converting enzyme inhibitor which
25 may be employed herein includes those containing a mercapto (-S-) moiety such as substituted proline derivatives, such as any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,046,889 to Ondetti et al mentioned above, with captopril, that is, 1-[(2S)-3-mercapto-2-
30 methylpropionyl]-L-proline, being preferred, and mercaptoacyl derivatives of substituted prolines such as any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,316,906 with zofenopril being preferred.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

Other examples of mercapto containing ACE inhibitors that may be employed herein include rentiapril (fentiapril, Santen) disclosed in Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10:131 (1983); as well as pivopril and YS980.

5 Other examples of angiotensin converting enzyme inhibitors which may be employed herein include any of those disclosed in U.S. Pat. No. 4,374,829 mentioned above, with N-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl)-L-alanyl-L-proline, that is, enalapril, being preferred, any of
10 the phosphonate substituted amino or imino acids or salts disclosed in U.S. Pat. No. 4,452,790 with (S)-1-[6-amino-2-[[hydroxy-(4-phenylbutyl)phosphinyl]oxy]-1-oxohexyl]-L-proline or (ceronapril) being preferred, phosphinylalkanoyl prolines disclosed in U.S. Pat. No.
15 4,168,267 mentioned above with fosinopril being preferred, any of the phosphinylalkanoyl substituted prolines disclosed in U.S. Pat. No. 4,337,201, and the phosphonamides disclosed in U.S. Pat. No. 4,432,971 discussed above.

20 Other examples of ACE inhibitors that may be employed herein include Beecham's BRL 36,378 as disclosed in European Patent Application Nos. 80822 and 60668; Chugai's MC-838 disclosed in C.A. 102:72588v and Jap. J. Pharmacol. 40:373 (1986); Ciba-Geigy's CGS 14824 (3-[[1-ethoxycarbonyl-3-phenyl-(1S)-propyl]amino]-2,3,4,5-
25 tetrahydro-2-oxo-1-(3S)-benzazepine-1 acetic acid HCl) disclosed in U.K. Patent No. 2103614 and CGS 16,617 (3(S)-[[[(1S)-5-amino-1-carboxypentyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepine-1-ethanoic acid])
30 disclosed in U.S. Pat. No. 4,473,575; cetapril (alacepril, Dainippon) disclosed in Eur. Therap. Res. 39:671 (1986); 40:543 (1986); ramipril (Hoechst) disclosed in Euro. Patent No. 79-022 and Curr. Ther. Res. 40:74 (1986); Ru 44570 (Hoechst) disclosed in
35 Arzneimittelforschung 34:1254 (1985), cilazapril

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- (Hoffman-LaRoche) disclosed in J. Cardiovasc. Pharmacol. 9:39 (1987); R 31-2201 (Hoffman-LaRoche) disclosed in FEBS Lett. 165:201 (1984); lisinopril (Merck), indalapril (delapril) disclosed in U.S. Pat. No. 4,385,051;
- 5 indolapril (Schering) disclosed in J. Cardiovasc. Pharmacol. 5:643, 655 (1983), spirapril (Schering) disclosed in Acta. Pharmacol. Toxicol. 59 (Supp. 5):173 (1986); perindopril (Servier) disclosed in Eur. J. clin. Pharmacol. 31:519 (1987); quinapril (Warner-Lambert)
- 10 disclosed in U.S. Pat. No. 4,344,949 and CI925 (Warner-Lambert) ([3S-[2[R(*)R(*)]]3R(*)]-2-[2-[[1-(ethoxy-carbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isoquinolinecarboxylic acid HCl) disclosed in Pharmacologist 26:243, 266 (1984), WY-
- 15 44221 (Wyeth) disclosed in J. Med. Chem. 26:394 (1983).

Preferred ACE inhibitors are captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril and moexipril.

- NEP/ACE inhibitors may also be employed herein in
- 20 that they possess neutral endopeptidase (NEP) inhibitory activity and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitory activity. Examples of NEP/ACE inhibitors suitable for use herein include those disclosed in U.S. Pat. No.s. 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810,
- 25 5,223,516, 4,749,688, U.S. Patent No. 5,552,397, U.S. Pat. No. 5,504,080, U.S. Patent No. 5,612,359, U.S. Pat. No. 5,525,723, European Patent Application 0599,444, 0481,522, 0599,444, 0595,610, European Patent Application 0534363A2, 534,396 and 534,492, and European Patent
- 30 Application 0629627A2.

- Preferred are those NEP/ACE inhibitors and dosages thereof which are designated as preferred in the above patents/applications which U.S. patents are incorporated herein by reference; most preferred are omapatrilat,
- 35 gemopatrilat ([S[(R*,R*)]-hexahydro-6-[(2-mercapto-1-oxo-

WO 01/96311

PCT/US01/18868

3-phenylpropyl)amino]-2,2-dimethyl-7-oxo-1H-azepine-1-acetic acid) and CGS 30440.

5 The angiotensin II receptor antagonist (also referred to herein as angiotensin II antagonist or AII antagonist) suitable for use herein includes, but is not limited to, irbesartan, losartan, valsartan, candesartan, tasosartan or eprosartan, with irbesartan, losartan or valsartan being preferred.

10 A preferred oral dosage form, such as tablets or capsules, will contain the ACE inhibitor or AII antagonist in an amount within the range from about 0.1 to about 500 mg, preferably from about 5 to about 200 mg and more preferably from about 10 to about 150 mg.

15 For parenteral administration, the ACE inhibitor, angiotensin II antagonist or NEP/ACE inhibitor will be employed in an amount within the range from about 0.005 mg/kg to about 10 mg/kg and preferably from about 0.01 mg/kg to about 1 mg/kg.

20 Where a drug is to be administered intravenously, it will be formulated in conventional vehicles, such as distilled water, saline, Ringer's solution or other conventional carriers.

25 It will be appreciated that preferred dosages of ACE inhibitor and AII antagonist will be as set out in the latest edition of the Physician's Desk Reference (PDR).

30 Dual action receptor antagonists (DARA) suitable for use herein include those disclosed in U.S. applications Serial No. 09/513,779, filed February 25, 2000, and Serial No. 09/604,322, filed June 26, 2000.

Other examples of preferred antihypertensive agents suitable for use herein include omapatrilat (Vanlev®), gemopatrilat, amlodipine besylate (Norvasc®), prazosin HCl (Minipress®), verapamil, nifedipine, diltiazem,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

felodipine, nisoldipine, isradipine, nicardipine, beta blockers such as nadolol, atenolol (Tenormin®), sotalol, terazosin, doxazosin, carvedilol, and propranolol, and clonidine HCl (Catapres®).

5 Diuretics which may be employed in combination with compounds of formula I include hydrochlorothiazide, torasemide, furosemide, spironolactone, and indapamide.

Antiplatelet agents which may be employed in combination with compounds of formula I of the invention include aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, 10 abciximab, tirofiban, eptifibatide, anagrelide, and ifetroban, with clopidogrel and aspirin being preferred.

The antihypertensive agents, diuretics and antiplatelet drugs may be employed in amounts as indicated in the PDR. Ifetroban may be employed in 15 amounts as set out in U.S. Patent No. 5,100,889.

Anti-Alzheimer's agents or anti-dementia agents suitable for use herein with the HMG CoA reductase inhibitors of the invention include tacrine HCl (Cognex®) 20 and donepezil (Aricept®), as well as γ -secretase inhibitors, β -secretase inhibitors and/or antihypertensive agents. Dosages employed will be as set out in the PDR.

Anticestoporosis agents suitable for use herein in combination with the HMG CoA reductase inhibitors of the invention include parathyroid hormone or bisphosphonates, 25 such as MK-217 (alendronate) (Fosamax®) as well as Ca receptor agonists and progestin receptor agonists. Dosages employed will be as set out in the PDR.

30 The hormone replacement therapeutic agents, where present, will be employed in dosages as set out in the latest edition of the PDR. Examples of such agents include selective estrogen receptor modulators (SERMs) such as raloxifen, tamoxifen or lasoxifen.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- The HMG CoA reductase compound of the invention may also be employed in combination with a tyrosine kinase inhibitor such as disclosed in WO 2000/053605;
- the selective androgen receptor modulator suitable for use herein may be LGD-2226 (Ligand);
- the antiarrhythmic agents suitable for use herein include β -blockers as set out herein including sotalol and amioderome, calcium channel blockers as set out herein including verapamil, nifedipine, amlodipine-besylate, and diltiazem, which may also be used in combination with a debrillator device such as a pace maker;
- coenzyme Q sub. 10 such as disclosed in U.S. Patent No. 5,316,765, 4,933,165, 4,929,437;
- an agent that upregulates type III endothelial cell nitric acid syntase such as disclosed in WO 2000/003746;
- a chondroprotective compound such as a polysulfated glycosaminoglycan (PSGAG), glucosamine, chondroitin sulfate (CS), hyaluronic acid (HA), pentosan polysulfate (PPS), doxycycline or minocycline, such as disclosed in EP 970694;
- a cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, such as celecoxib (Celebrex® (Searle)) or rofecoxib (Vioxx® (Merck)) or a glycoprotein IIa/IIIb receptor antagonist such as disclosed in WO 99/45913 and tirofiban or abciximab;
- a 5-HT reuptake inhibitor such as disclosed in WO 99/44609;
- anti-anginal agents such as vasodilators, for example, isosorbide dinitrate, or nitroglycerin;
- a growth hormone secretagogue such as disclosed in U.S. applications Serial No. 09/662,448, filed September 14, 2000, and U.S. Provisional application 60/203,335, filed May 11, 2000, and MK-677 (Merck), Pfizer's CP-424391 and Lilly's LY 444,711;

WO 01/96311

PCT/US01/18868

anti-atherosclerosis agents such as ACAT inhibitors and lipoxigenase inhibitors as described herein and phospholipase A-2 inhibitors such as S-3013 and SB-435,495 (which are also anti-inflammatory agents);

5 anti-infective agents such as quinolones, for example, ciprofloxacin, ofloxacin, and Tequin® (Bristol-Myers Squibb), macrolides such as erythromycin and clarithromycin (Biaxin® (Abbott)), and azithromycin (Zithromax (Pfizer)); or

10 an immunosuppressant (for use in transplantations) such as cyclosporine, mycophenolate mofetil, azathioprine and the like.

As used herein, the phrase "antineoplastic agent" refers to compounds which prevent cancer cells from multiplying. In general, the antineoplastic agents used
15 herein prevent cancer cells from multiplying by: (1) interfering with the cell's ability to replicate DNA, or (2) inducing apoptosis in the cancerous cells.

Examples of antineoplastic agents which are suitable for use in combinations of this invention include, but are not limited to, microtubule-stabilizing agents such as the taxanes, for example, paclitaxel (also known as Taxol®), docetaxel (also known as Taxotere®), 7-
20 0-methylthio- methylpaclitaxel (disclosed in U.S. 5,646,176), 3'-tert-butyl-3'-N-tert-butyloxycarbonyl-4-deacetyl-3'-dephenyl-3'-N-debenzoyl-4-O-methoxycarbonyl-
25 paclitaxel (disclosed in USSN 60/179,965 filed on February 3, 2000, and example 17 herein), C-4 methyl carbonate paclitaxel (disclosed in WO 94/14787), the
30 epothilone, such as epothilone A, epothilone B, epothilone C, epothilone D, desoxyepothilone A, desoxyepothilone B, [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihydroxy-
3,8,10,12,16-pentamethyl-3-[1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl]-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]hepta-
35 decane-5,9-dione (disclosed in WO 99/02514), [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-

WO 01/96311

PCT/US01/18868

(aminomethyl)-4-thiazolyl]-1-methylethenyl]-7,11-dihydroxy-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecane-5,9-dione (disclosed in USSN 09/506,481 filed on February 17, 2000, and examples 7 and 8 herein), and derivatives thereof; microtubule-disruptor agents; alkylating agents; anti-metabolites; epidophyllotoxin; an antineoplastic enzyme; a topoisomerase inhibitor; procarbazine; mitoxantrone; platinum coordination complexes; biological response modifiers; growth inhibitors; hormonal/antihormonal therapeutic agents; and haematopoietic growth factors.

Other classes of antineoplastic agents suitable for use in the method of the present invention include, but are not limited to, the anthracycline family of drugs, the vinca drugs, the mitomycins, the bleomycins, the cytotoxic nucleosides, discodermolide, the pteridine family of drugs, diynenes, aromatase inhibitors, and the podophyllotoxins. Particularly useful members of those classes not previously mentioned include, for example, doxorubicin, carminomycin, daunorubicin, aminopterin, methotrexate, methopterin, dichloro-methotrexate, mitomycin C, porfiromycin, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, gemcitabine, cytosine arabinoside, podophyllotoxin or podophyllotoxin derivatives such as etoposide, etoposide phosphate or teniposide, melphalan, vinblastine, vincristine, leurosine, vindesine, leurosine, and the like. Other useful antineoplastic agents include estramustine, cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, bleomycin, tamoxifen, ifosfamide, melphalan, hexamethyl melamine, thiotepa, cytarabine, idatrexate, trimetrexate, dacarbazine, L-asparaginase, camptothecin, CPT-11, topotecan, ara-C, bicalutamide, flutamide, leuprolide, pyridobenzoindole derivatives, interferons, and interleukins.

It will be appreciated that unless otherwise specified the dosage regimen for therapeutic agents used

WO 01/96311

PCT/US01/18868

in combination with the compounds of the invention will be as specified in the PDR.

In carrying out the method of the invention for treating hypercholesterolemia, hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, hypertriglyceridemia, or atherosclerosis, and related diseases, or Alzheimer's disease or osteoporosis, or other disclosures as set out hereinbefore, a pharmaceutical composition will be employed containing the compounds of structure I, with or without other cholesterol lowering agents, osteoporosis agents, Alzheimer's agents, antidiabetic agent(s) and/or antihyperlipidemic agent(s) and/or other type therapeutic agents in association with a pharmaceutical vehicle or diluent. The pharmaceutical composition can be formulated employing conventional solid or liquid vehicles or diluents and pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration, such as pharmaceutically acceptable carriers, excipients, binders and the like. The compounds can be administered to mammalian species including humans, monkeys, dogs, etc. by an oral route, for example, in the form of tablets, capsules, beads, granules or powders, or they can be administered by a parenteral route in the form of injectable preparations, or they can be administered intranasally or in transdermal patches. Typical solid formulations will contain from about 0.1 to about 500 mg of a compound of formula I. The dose for adults is preferably between 0.5 and 1,000 mg per day, which can be administered in a single dose or in the form of individual doses from 1-4 times per day and also single dose once weekly (5 to 1000 mg).

A typical injectable preparation is produced by aseptically placing 250 mg of compounds of structure I into a vial, aseptically freeze-drying and sealing. For use, the contents of the vial are mixed with 2 mL of physiological saline, to produce an injectable preparation.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

The following abbreviations are employed in the Examples and elsewhere herein:

- 5 Ph = phenyl
- Bn = benzyl
- i-Bu = iso-butyl
- Me = methyl
- Et = ethyl
- 10 TMS = trimethylsilyl
- Fmoc = fluorenylmethoxycarbonyl
- Boc = tert-butoxycarbonyl
- Cbz = carbobenzyloxy or carbobenzoxy or benzyloxycarbonyl
- DIPEA = diisopropyl ethylamine
- 15 PTSH = N-phenylthiotetrazole
- PPh₃ = triphenylphosphine
- NMO = N-methylmorpholine N-oxide
- TPAP = tetrapropylammonium perruthenate
- DEAD = diethyl azodicarboxylate
- 20 HOAc or AcOH = acetic acid
- TFA = trifluoroacetic acid
- Et₂NH = diethylamine
- NMM = N-methyl morpholine
- n-BuLi = n-butyllithium
- 25 Pd/C = palladium on carbon
- PtO₂ = platinum oxide
- MTBE = methyl t-butyl ether
- DI water = deionized water
- TEA = triethylamine
- 30 EDAC = 3-ethyl-3'-(dimethylamino)propyl-carbodiimide hydrochloride (or 1-[(3-(dimethylamino)propyl)]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)
- HOBT or HOBT.H₂O = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
- HOAT = 1-hydroxy-7-azabenzotriazole
- 35 PyBOP reagent = benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidino phosphonium hexafluorophosphate
- LiN(TMS)₂ = Libis(trimethylsilyl)amide

WO 01/96311

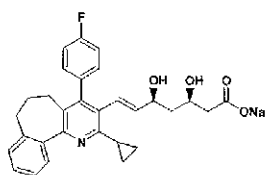
PCT/US01/18868

- DIBAL = diisobutylaluminum hydride
LDA = lithium diisopropylamide
DMPU = 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
AcCN = acetonitrile
5 LiHMDS = lithium bis(trimethylsilyl)amide
NaHMDS = sodium bis(trimethylsilyl)amide
Red-AL = sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminum hydride
mCPBA = m-chloro-p-benzoic acid
min = minute(s)
10 h or hr = hour(s)
L = liter
mL = milliliter
μL = microliter
g = gram(s)
15 mg = milligram(s)
mol = moles
mmol = millimole(s)
meq = milliequivalent
RT, rt = room temperature
20 sat or sat'd = saturated
aq. = aqueous
TLC = thin layer chromatography
HPLC = high performance liquid chromatography
LC/MS = high performance liquid chromatography/mass
25 spectrometry
MS or Mass Spec = mass spectrometry
NMR = nuclear magnetic resonance
mp = melting point
Bp = boiling point
30

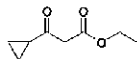
The following Examples represent preferred
embodiments of the invention. Unless otherwise
indicated, all temperatures are in degrees Centigrade.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

Example 1

A.



5

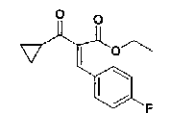
To a slurry of NaH (19.20 g, 480 mmol) and diethyl carbonate (80 mL) in a 3-neck 1L round bottom flask at room temperature was added a solution of cyclopropyl methylketone (23.5 mL, 238 mmol) in Et₂O (30 mL).

- 10 Approximately 10% of the solution was added, and then 0.25 mL of EtOH was added to the reaction slurry. Addition of the remaining ketone solution continued with light gas evolution. After addition of all of the ketone solution, the reaction became quite exothermic with
- 15 vigorous H₂ evolution. The reaction mixture was cooled periodically with an ice-bath to keep the temperature around 35°C to 50°C. After one hour, gas evolution had ceased and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction mixture was cooled in
- 20 an ice-bath, diluted with Et₂O (200 mL), and treated with 1 N HCl with some ice to adjust to around pH 3. The reaction mixture was extracted with Et₂O (3 x 150 mL). The Et₂O extracts were combined, washed with saturated aqueous NaHCO₃ (200 mL), H₂O (200 mL) and brine (200 mL),
- 25 and dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. The oil was distilled under vacuum to give the title compound as a colorless oil, 28.5 g, 77%. B.p. = 94-96°C/8 mmHg.

WO 01/96311

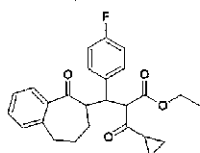
PCT/US01/18868

B.



To a stirred solution of Part A compound (28.24 g, 181 mmol) in benzene (128 mL) was added 4-fluorobenzaldehyde (19.4 mL, 181 mmol), HOAc (0.31 mL, 5.4 mmol) and piperidine (1.8 mL, 18.2 mmol). The reaction mixture was heated at reflux and azeotrope was collected with a Dean-Stark trap. After 16 h, the reaction was cooled to room temperature, diluted with Et₂O (250 mL), washed with aqueous 0.5 N HCl, saturated aqueous NaHCO₃, H₂O and brine, and then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (1:10 EtOAc/hexane) gave the title compound as a light yellow oil, 29 g, 61% yield.

C.



To a solution of 1-benzosuberone (7.35 g, 45.9 mmol) in THF (3 mL) at -78°C under N₂ was added a solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (1 M in THF, 40.5 mL, 40.5 mmol). The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 h, then a solution of Part B compound (7.07 g, 26.95 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 h, then at 0°C for 30 min. The reaction mixture was quenched with HOAc (8 mL) and poured into saturated aqueous NH₄Cl (250 mL), then extracted with Et₂O (3 x 60 mL). The combined Et₂O extracts were washed with H₂O and brine, then dried

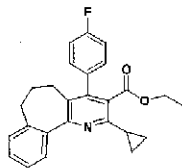
WO 01/96311

PCT/US01/18868

(Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give the title compound as a light yellow oil. The resulting crude product was used in the next step without further purification.

5

D.



To a stirred solution of crude Part C compound (26.9 mmol) in HOAc (128 mL) was added ammonium acetate (9.14 g, 118.6 mmol) and copper (II) acetate monohydrate (19.7 g, 99.7 mmol). The reaction mixture was heated at reflux under argon overnight. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into a mixture of NH_4OH (150 mL) and ice (~300 g), then extracted with Et_2O (3 x 100 mL). The combined Et_2O extracts were washed with H_2O and brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography (2:20:80- $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$) gave the title compound as a white foam, 7.7 g, 71% yield (from Part B compound).

10

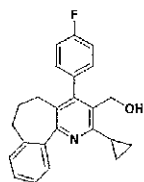
15

20

WO 01/96311

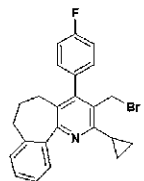
PCT/US01/18868

E.



- To a stirred solution of Part D compound (7.7 g, 19.2 mmol) in THF (30 mL) at 0°C under argon was added a solution of lithium aluminum hydride (1 M in THF, 60 mL, 60 mmol) at a rate to maintain the temperature below 10°C. After addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h and cooled to 0°C, then carefully quenched with H₂O (15 mL), 10% aqueous NaOH (15 mL) and H₂O (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 minutes and filtered. The solid was washed with Et₂O and EtOAc. The combined organic extracts/washings were washed with H₂O and brine, then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*.
- 15 Recrystallization from EtOAc-hexane gave the title compound as a white solid, 5.25 g, 76% yield.

F.



- 20 To a slurry of Part E compound (5.2 g, 14.5 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) at 0°C under argon was added a solution of PBr₃ (29 mL, 29 mmol) in CH₂Cl₂ dropwise, maintaining the temperature between 0 to 10°C. After addition, the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, then

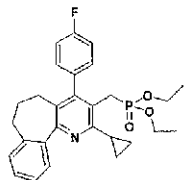
WO 01/96311

PCT/US01/18868

quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL) and extracted with EtOAc (3 x 80 mL). The combined organic extracts were washed with H_2O and brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*.

- 5 Purification by flash chromatography (1:3 CH_2Cl_2 /hexane) gave the title compound as a white powder, 3.85 g, 63% yield.

G.



10

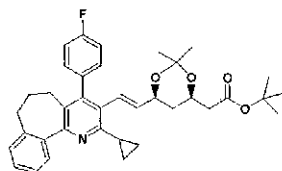
A solution of diethyl phosphite (1.50 g, 10.9 mmol) in THF (10 mL) was cooled to -10°C under argon and then a solution of sodium bis (trimethylsilyl)amide (1 M in THF, 10.7 mL, 10.7 mmol) was added, dropwise. The reaction mixture was stirred at -10°C for 30 min, and then a solution of Part F compound (3.82 g, 9.05 mmol) in THF (15 mL) was added maintaining temperature around -10 to 0°C . The reaction mixture was stirred at -10°C for 1

- 20 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (150 mL), then extracted with EtOAc (3 x 100 mL). Combined EtOAc extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl (150 mL), H_2O and brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by
- 25 flash chromatography (1:2-EtOAc:hexane) gave the title compound as a white foam, 4.1 g, 94% yield.

WO 01/96311

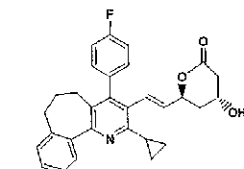
PCT/US01/18868

H.



A flame-dried 200 mL round bottom flask was charged with Part G compound (2.062 g, 4.3 mmol) and chased with anhydrous toluene (2 x 10 mL), then dried on high vacuum and purged with argon. The residue was dissolved in THF (15 mL) and cooled to -78°C under argon. A solution of nBuLi (2.4 M in hexanes, 1.90 mL, 4.52 mmol) was added dropwise, maintaining the temperature around -78 to -74°C. A solution of the Example 2 Part G aldehyde compound (1.332 g, 5.16 mmole) in THF (10 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78°C for 40 min, at -10°C for 1h, and at room temperature for 1h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (100 mL), then extracted with EtOAc (2 x 100 mL). Combined EtOAc layers were washed with H₂O and brine, then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (27:973-EtOAc:CH₂Cl₂) gave the title compound as a white foam, 804 mg, 34% yield.

I.



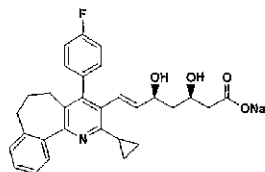
WO 01/96311

PCT/US01/18868

To a solution of part H compound (804 mg, 1.38 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL) at 0°C under argon was added trifluoroacetic acid (1.59 mL, 20.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 5h, diluted with EtOAc (100 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 (60 mL x 2), H_2O and brine, then dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (45:55-EtOAc:hexane) gave the title compound as a white foam, 540 mg, 83% yield.

10

J.



To a solution of Part I compound (515 mg, 1.1 mmol) in THF (10 mL) was added 1N aqueous NaOH (1.37 mL, 1.37 mmol) and stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture was concentrated in vacuo and purified by SP207 (Na^+ form) resin, eluting with 3:7- $\text{H}_2\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$. The desired fractions were pooled and lyophilized to give the title compound as a white powder, 506 mg, 91% yield. LRMS gave the correct molecular ion $[(M - \text{Na}^+ + 2\text{H}^+) = 488]$ for the desired compound.

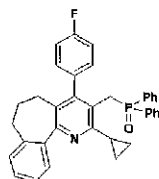
20

WO 01/96311

PCT/US01/18868

Example 1AAlternate Procedure for Example 1 Part H compound

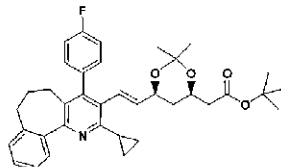
(1).



5

To a stirred solution of Example 1 Part E compound (13.07 g, 31.0 mmol) in toluene (300 mL) was added O-ethyl diphenylphosphinate (8.65 mL, 40.0 mmol) in one
 10 portion. The reaction was heated to reflux, using a Dean-Stark trap to remove the ~15 mL of solvent. After 2h, the solution was cooled and evaporated to nearly remove all of the solvent. The residue was triturated in hexanes (~100 mL), the resulting solids were collected
 15 and dried in vacuo at 60°C to give Part (1) compound as a white solid, 15.25 g, 91% yield, mp 201-203°C.

(2).



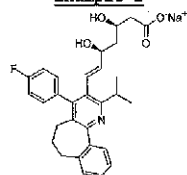
20 A 1 L 3-necked round bottom flask was flame-dried and then fitted with a mechanical stirrer, an argon-filled balloon, vacuum take-off and a thermocouple. To a stirred slurry of Part (1) compound (7.00 g, 12.9 mmol) in THF (200 mL) at 0°C was added n-butyllithium solution
 25 (5.4 mL, 2.5 M in hexanes, 13.5 mmol) over 20 min. A

WO 01/96311

PCT/US01/18868

deep red-orange solution formed. After 30 min, a solution of zinc chloride-N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine complex (dried *in vacuo* at 60°C for 2h, 3.42 g, 13.5 mmol) in THF (100 mL) was added via cannula and stirred 30 min. After 30 min, the resulting solution was cannulated into a solution of Example 2 Part G aldehyde (4.30 g, 16.6 mmol) in THF (20 mL) at room temperature over 20 min. A light orange solution soon formed, followed by a precipitate. After 3 h, the reaction was quenched with brine (50 mL) and water (50 mL) and extracted three times with ethyl acetate (100 mL). The organic extracts were combined, dried (MgSO₄) and evaporated. LCMS of the crude material indicated unreacted Part (1) compound and an 89/11 mixture of the desired (E) isomer/undesired (Z) isomer.

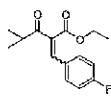
The reaction was repeated and the combined crude product (28 g) was purified by flash chromatography on silica gel in two identical batches (12 x 22 cm column, 1.5 L 1:99 EtOAc/CH₂Cl₂, 2 L 1:39 EtOAc/CH₂Cl₂ and then 1.5 L 3:7 EtOAc/hexanes). Partially pure E/Z mixtures were pooled and repurified to give the title Part (2) compound (which is the same as Example 1 Part H compound) (99.2% (E) isomer) as a crystalline solid (after evaporation from toluene), mp 146-147°C, 7.14 g (68% yield, based on recovered Part (1) compound).

Example 2

WO 01/96311

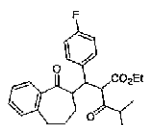
PCT/US01/18868

A.



To a solution of 4-fluoro-benzaldehyde (5g, 40.3 mmol) and ethyl isobutyryl acetate (6.5 mL, 40.3 mmol) in benzene (50 mL) was added piperidine (400 μ L, 4.04 mmol), followed by acetic acid (100 μ L, 1.66 mmol). The reaction was refluxed for 16 hours and partitioned between aqueous HCl (1N, 20 mL) and ethyl acetate (50 mL x 2). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ (20 mL), brine (10 mL), and dried over sodium sulfate (Na₂SO₄). The solvent was removed *in vacuo*. Distillation at 140°C at 300 mm Hg afforded 9.06 g (85% yield) of compound A as a yellow oil. ESI-MS (M+H)⁺ = 264.

B.



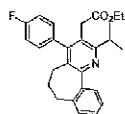
To a 1M lithium hexamethyldisazide solution (50 mL, 50 mmol) at -78°C under N₂ was added a THF (3 mL) solution of benzosuberone (9 g, 56.1 mmol). The reaction temperature was maintained below -75°C during the addition. The reaction was then stirred at -78°C for 1 hour and compound A (9 g, 34.1 mmol, in 3 mL THF) was slowly added to the reaction. After the addition was complete, the reaction was stirred for 1 hour at -74°C then warmed to 0°C and stirred for 20 minutes. The reaction was quenched with HOAc (9 mL) and poured into saturated ammonium chloride solution (NH₄Cl, 20 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl ether (100 mL x

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- 3). The combined organic layers were washed with water (30 mL) and brine (30 mL), then dried over sodium sulfate (Na_2SO_4). The solvent was removed in vacuo and stripped with toluene twice to afford crude compound B. The crude compound B was used directly in the next step. ESI-LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 425$.

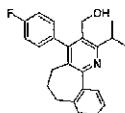
C.



10

- To a solution of the crude compound B (12 g) in aqueous HOAc (100 mL) was added ammonium acetate (9.5g, 123.2 mmol), followed by cupric acetate monohydrate (20.7g, 113.9 mmol). The reaction was reflux for 20 hours, cooled to room temperature, then poured into a solution of ammonium hydroxide in ice (1 to 1; v/v). The aqueous layer was extracted with ethyl ether (200 mL x 3). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL). Flash chromatography (10% ethyl acetate in hexane) afforded 10.2 g (88% yield) of compound C as white powder. ESI-LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 404$; m.p. 138-140°C.

D.



25

- To a solution of compound C (10 g, 24.78 mmol) in anhydrous THF (240 mL) at 0°C was added 1.0 M lithium aluminum hydride in THF (74 mL, 74 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 1 hour and then warmed to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction was

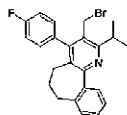
30

WO 01/96311

PCT/US01/18868

then cooled to 0°C and quenched slowly with ice, then sodium hydroxide (10% NaOH, 20 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (50 mL x 2) and filtered. The filter cake was then washed with more ethyl ether (10 mL) and ethyl acetate (10 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and brine (10 mL), then dried over sodium sulfate (Na₂SO₄). Flash chromatography (20% ethyl acetate in hexane) afforded 6.5 g (73% yield) of compound D. ESI-LC/MS (M+H)⁺ = 362; m.p. 170-171°C.

E.

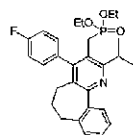


To a solution of compound D (6.5 g, 23.54 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (100 mL) at 0°C was slowly added 1.0 M phosphorous tribromide in CH₂Cl₂ (47 mL, 47.1 mmol) while maintaining the temperature below 10°C. After the addition was complete, the reaction was stirred at 0°C for 1 hour and then poured into saturated cold NaHCO₃ solution (200mL) with stirring. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (50mL x 2) and the combined organic layer was washed with water (10 mL) and brine (10 mL), then dried over sodium sulfate (Na₂SO₄). Flash chromatography (10% ethyl acetate in hexane) gave 8.6 g (86% yield) of compound E as a white solid. ESI-LC/MS (M+H)⁺ = 424; m.p. 157-159°C.

WO 01/96311

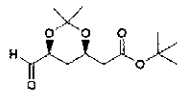
PCT/US01/18868

F.



To a solution of diethyl phosphite (785 μ L, 6.09 mmol) in anhydrous THF (25 mL) at -10°C under argon was added a 1.0 M THF solution of sodium hexamethyldisazide (6 mL, 6.09 mmol). The reaction mixture was stirred at -10°C for 30 minutes. A solution of compound E (2.15g, 5.08 mmol) in THF was added to the reaction while maintaining the temperature at -10°C . After the addition was complete, the reaction was stirred for 1 hour and quenched with water (20mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (30mL x 2) and the combined organic layers were washed with 1N HCl solution (5mL). The organic solvent was removed in vacuo. Flash chromatography using 20% to 30% ethyl acetate in hexane as eluting afforded 2.29 g (94% yield) of compound F as a white solid. ESI-LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+=482$; m.p. $102-105^{\circ}\text{C}$.

20 G.



An oven-dried 3-neck 1-L flask equipped with temperature sensor probe, 125-mL constant pressure addition funnel and septum was charged with dry CH_2Cl_2 (300 mL) and dry DMSO (20.9 mL, 0.2944 mol, 2.5 equiv) under argon atmosphere; cooled to -7°C . Added neat oxalyl chloride (13.6 mL, 0.156 mol, 1.32 equiv) via syringe dropwise over 15 min (temperature rose to -66°C), then let stir additional 15 min. A solution of the starting alcohol 2-[(4R,6S)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl]acetic acid t-butyl ester (30.66 g, 0.1178

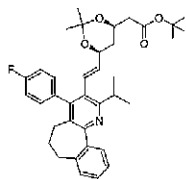
WO 01/96311

PCT/US01/18868

mol, 1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (80 mL) was added dropwise from the addition funnel over 30 min (temperature rose to -68°C). The resulting white mixture was stirred for 70 min at -76°C , then added triethylamine (82 mL, 0.5889 mol, 5 equiv) dropwise from addition funnel over 35 min (temperature rose to -65°C), then stirred the light yellow mixture vigorously at -76°C . TLC (SiO_2 , 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 , $R_f=0.52$). After 30 min, removed the cooling bath and quenched the reaction by slowly adding cold 20% aq KH_2PO_4 (35 mL), followed by cold H_2O (300 mL); let stir 15 min (temperature rose to -7°C). Poured into 2-L separatory funnel and extracted with hexanes (500 mL). Washed the organic extract with cold 10% aq KH_2PO_4 (3x300 mL) and saturated aqueous NaCl (300 mL). Dried the organic over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo to give yellow oil. Purification by SiO_2 flash chromatography (10cm x 20 cm column) with 35:65 EtOAc/Hexanes afforded the title compound as a white solid (22.2 g, 0.0859 mol, 73%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.267-1.465 (m, 16H), 1.802 (dd, $J=12.7$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 2.290-2.464 (m, 2H), 4.314 (d, $J=18.4$ Hz, 2H), 9.555 (d, $J=1.3$ Hz, 1H).

25 H.



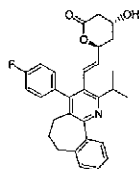
To a cooled (-78°C) solution of compound F (2.02 g, 4.19 mmol) in anhydrous THF (30 mL) under argon was slowly added a 2.5 M THF solution of n-butyllithium (2.1 mL) over a period of 40 minutes. The temperature was maintained below -75°C during the addition. After the

WO 01/96311

PCT/US01/18868

addition was complete, the reaction mixture was stirred for another 40 minutes at -78°C . A solution of compound G (2.2 g, 8.52 mmol) in THF under argon was cannulated into the phosphonate mixture at -78°C . After the addition was complete, the reaction was stirred for 1 hour at -78°C . The reaction was then warmed to -10°C and stirred for 1 hour and then stirred at room temperature for an additional hour. The mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution (5mL) and extracted with ethyl acetate (50 mL x 3). The combined organic layers were washed with water (10mL) and brine (10mL), then dried over sodium sulfate (Na_2SO_4) and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography using 5% to 10% ethyl acetate in hexane as eluent afforded 1.48 g (60% yield) of compound H as a white solid. ESI-LC/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 586; m.p. $148-149^{\circ}\text{C}$.

I.



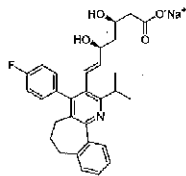
To a cooled (0°C) solution of compound H (500 mg, 0.854 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (12mL) under argon was slowly added trifluoroacetic acid (987 μL , 12.82 mmol). After the addition was complete, the reaction mixture was allowed to stirred at 0°C for 10 minutes and at room temperature for 3 hours and then the solvent was removed in vacuo. The reaction mixture was quenched with phosphate solution (pH 7.5, 12 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (20 mL x 2). The combined organic layers were washed with brine (10mL), dried over sodium sulfate (Na_2SO_4), and filtered. The solvent was removed in vacuo. Flash silica gel chromatography using 30% to 50% ethyl

WO 01/46311

PCT/US01/18868

acetate in hexane as an eluent afforded 331mg (80% yield) of compound I as a white powder. ESI-LC/MS (M+H)⁺=588; m.p. = 199-200°C.

5 J.



To a solution of compound I (316 mg, 0.671 mmol) in anhydrous THF (6mL) at room temperature was added an aqueous solution of sodium hydroxide (1N NaOH, 839μL, 0.839 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The solvent was removed in vacuo and taken up in water (5mL). The solution was chromatographed on SP-207 resin eluting with water, followed by 25%-40% acetonitrile in water. The desired fractions were stripped, redissolved in water and lyophilized to give title compound (308 mg, 94% yield) as a white solid. ESI-LC/MS (M+H)⁺=490; ESI-MS (M+H)⁺ = 490;

20 ¹H NMR (DMSO-D₆; 400MHz) δ 0.97-1.01 (m, 1H), 1.24-1.46 (m, 7H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.93-2.05 (m, 5H), 2.49-2.52 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 4.03-4.08 (m, 1H), 5.34 (dd, 1H, J = 5.72, 10.56 Hz), 6.29 (d, 1H, J = 16.24 Hz), 7.21-7.19 (m, 5H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J = 7.46Hz);

25 ¹³C NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 175.6, 162.5, 161.3, 160.1, 154.2, 147.8, 140.5, 138.8, 134.5, 130.7, 130.5, 129.6, 128.5, 128.1, 126.3, 115.1, 114.9, 68.2, 66.6, 43.7, 43.3, 38.4, 32.3, 30.6, 30.1, 26.4, 24.8, 22.8, 22.7.
30 Anal. Calcd for C₃₆H₃₂NO₆Na • 0.9 H₂O: C, 68.14; H, 6.44;

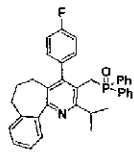
WO 01/96311

PCT/US01/18868

N, 2.65; F, 3.59; Na, 4.35. Found: C, 67.79; H, 5.97; N, 2.51; F, 3.86; Na, 4.83.

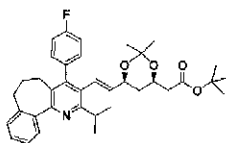
Example 2A5 Alternate Procedure for Example 2 Part E Compound

H(1).



To a stirred solution of Example 2 Part E compound
 10 (3.34 g, 7.9 mmol) in toluene (40 mL) was added O-ethyl
 diphenylphosphinate (2.65 g, 11.5 mmol) in one portion.
 The reaction was heated to reflux for 2h, then cooled to
 room temperature. The white precipitate was collected
 via filtration and washed with heptane. The residue was
 15 dried in vacuo overnight to give title compound as a
 white solid, 4.3 g, 99% yield, mp 264-265°C.

H(2).



20 To part H(1) compound (109 mg, 0.2 mmol) in 25 mL
 2-necked round bottom flask (flame-dried and fitted with
 an argon-filled balloon, vacuum take-off and a
 thermocouple) was added 0.5 mL of DMPU (distilled over
 25 CaH₂, under reduced pressure, stored with 4A molecular
 sieves). The resulting slurry was warmed while stirring
 until becoming a clear solution, which was diluted with
 THF (1.5 mL). The reaction mixture was evacuated and
 purged three times with argon, then cooled to -78°C. To

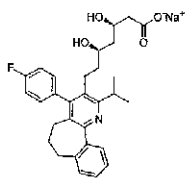
WO 01/96311

PCT/US01/18868

the cooled reaction mixture was added dropwise 0.42 mL of a 0.5 M solution of LDA in THF¹ (0.21 mmol). An amber colored solution formed. After stirring at -78°C for 30 minutes, a solution of Example 2 Part G aldehyde (67 mg, 0.26 mmol) in THF (0.5 mL) was added via a syringe. After addition, the resulting yellow solution was stirred at -78°C for 30 minutes, then at 0°C for 1 hour before quenched with an aqueous solution of ammonium chloride. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate (10 mL). The organic extracts were combined, washed with water and brine, dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was purified using flash chromatography on silica gel eluting with 5% EtOAc/hexane. The desired fractions were pooled and concentrated, and the collected residue dried in vacuo overnight to give Part H(2) compound as a white foam, 80 mg (68% yield).

¹A stock solution of 0.5 M LDA in THF was prepared from diisopropylamine (redistilled, Aldrich) and 2.5 M of BuLi in hexane (Aldrich) following the usual procedures and stored at -20°C.

Example 3

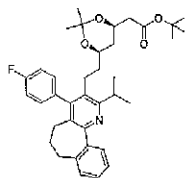


25

WO 01/96311

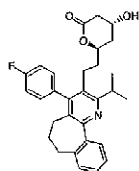
PCT/US01/18868

A.



To a solution of Example 2 Part H compound (500 mg, 0.854 mmol) in a mixture of MeOH and EtOH (10 mL) was added 10% Palladium/C (100 mg) and purged with hydrogen (H_2). The reaction mixture was then stirred at 55 psi under hydrogen for 2 hours. Upon the completion of the reaction, the catalyst was filtered and the solvent was removed in *vacuo* to afford 500mg (99% yield) of the product as a white foam. ESI-LC/MS ($M+H$)⁺=588.

B.



To a cooled (0°C) solution of Part A compound (450mg, 0.766 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (9mL) under argon was slowly added trifluoroacetic acid (886 mL, 12.5 mmol). After the addition was complete, the reaction mixture was allowed to stirred at 0°C for 10 minutes and at room temperature for 3 hours and then the solvent was removed in *vacuo*. The reaction mixture was quenched with phosphate solution (pH 7.5, 12 mL) and extracted with CH_2Cl_2 (20 mL x 2). The combined organic layer was washed with brine (saturated NaCl solution, 10mL), dried over sodium sulfate (Na_2SO_4) and filtered. The solvent was

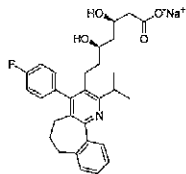
WO 01/46311

PCT/US01/18868

removed in vacuo. Flash silica gel chromatography using 30% to 50% ethyl acetate in hexane as an eluent afford 330mg (91% yield) part B compound as a white powder. ESI-LC/MS (M+H)⁺=474, MP (°C) = 253-254.

5

C.



To a solution of part B compound (330mg, 0.698 mmol) in anhydrous THF (8mL) at room temperature was added an aqueous solution of sodium hydroxide (1N NaOH, 872μL, 0.872 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. The solvent was removed in vacuo and taken up in water (5mL). SP-207 resin bound chromatography using water, followed by 20% to 40% acetonitrile in water as the eluent afford 315 mg (92% yield) of Part C compound as a white lyophilate. The SP-207 resin was pre-washed with saturated sodium bicarbonate solution (NaHCO₃, 50 mL) followed by saturated sodium chloride solution (NaCl, 50 mL), and water (200 mL).

ESI-LC/MS (M+H)⁺=492, ESI-MS (M+H)⁺ = 492;

¹H NMR (DMSO-D₆; 400MHz) δ 1.05-1.09 (m, 1H), 1.23-1.29 (m, 8H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 6H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 7.25-7.41 (m, 7H), 7.67 (d, 1H, J = 7.48Hz);

30

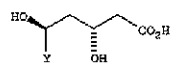
¹³C NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 175.8, 162.4, 160.6, 160.0, 155.0, 146.8, 141.0, 140.3, 138.9, 134.7, 131.2, 130.9,

WO 01/96311

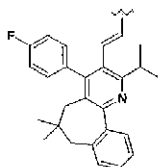
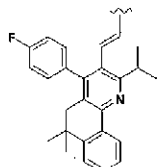
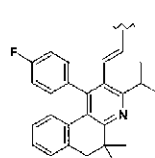
PCT/US01/18868

129.5, 128.8, 128.3, 126.3, 68.6, 65.6, 44.7, 44.3, 40.0,
32.6, 31.1, 30.6, 26.3, 22.2.

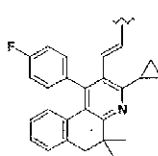
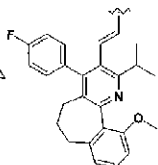
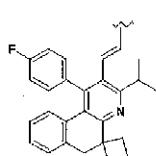
Following the procedure of Examples 1 to 3 the
5 following compounds may be prepared.

Examples 4 to 18

10 where Y is as set out below

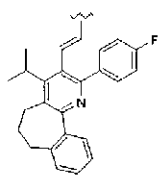
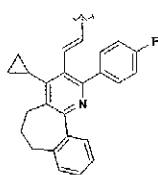
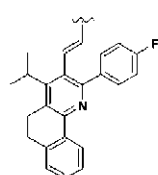
Example 4Example 5Example 6

15

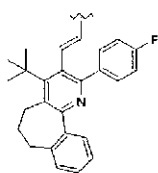
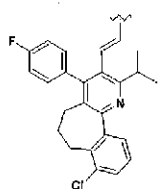
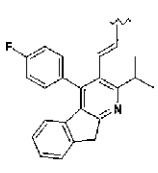
Example 7Example 8Example 9

WO 01/96311

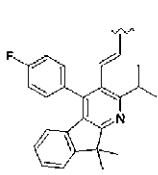
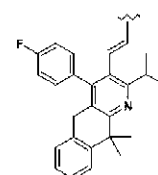
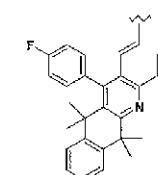
PCT/US01/18868

Example 10Example 11Example 12

5

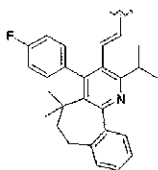
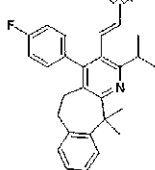
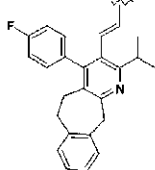
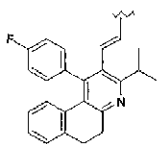
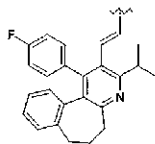
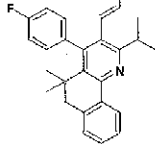
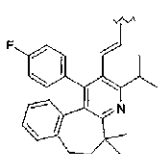
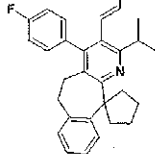
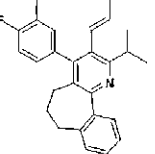
Example 13Example 14Example 15

10

Example 16Example 17Example 18

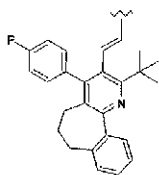
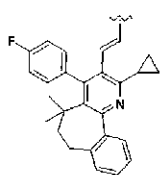
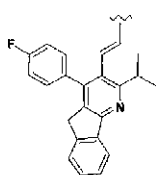
WO 01/96311

PCT/US01/18868

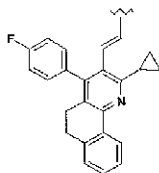
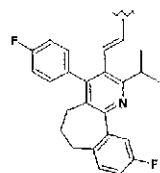
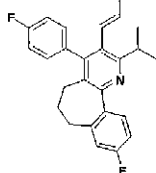
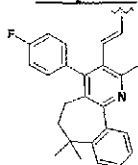
Example 19Example 20Example 215 Example 22Example 23Example 24Example 25Example 26Example 27

WO 01/96311

PCT/US01/18868

Example 28Example 29Example 30

5

Example 31Example 32Example 33Example 34

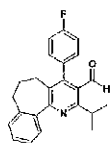
10

It will be appreciated that the compounds of Examples 1 to 34 may also be converted to corresponding lactones and/or salts thereof.

15 With respect to Examples 35 to 38, please refer to Scheme 6.

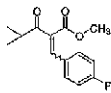
WO 01/96311

PCT/US01/18868

Example 35Preparation of Pyridine Aldehyde (18) (Scheme 6)

5

A.



To a mixture of 4-fluoro-benzaldehyde (935.8 g, 7.54 moles) and methyl isobutyryl acetate (1087 g, 7.54 moles) was added piperidine (64.2 g, 0.75 mol), followed by acetic acid (22.6 g, 0.33 mol). The mixture was heated to 80 to 85° C for about 2 hours. 16 Liters (4 x 4L) of toluene was added and mixed with the reaction mixture. The toluene was removed using a rotavapor (50-65° C/20-90 torr), leaving a yellow oil. The yellow oil was dissolved in 5L MTBE and washed with:

- 1 x 3L HCL (0.5N)
- 1 x 3L NaHCO₃ (saturated soln.)
- 20 1 x 3L DI water

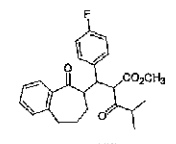
The MTBE was evaporated off. Thereafter, 1.5L of MTBE was added and the mixture evaporated to remove water to afford about 1780 g (yield 88%) of title compound as a yellow oil.

25

WO 01/96311

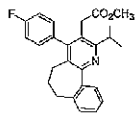
PCT/US01/18868

B.



- 5 To 7.35 L NaHMDS (7.35 moles, 1.05 eq) under N₂ (cooled down between -72 to -65°C) was added a THF (6 L) solution of 1-benzosuberone (1177 g, 7.35 moles, 1.05 eq). The reaction temperature was maintained below -50°C during the addition. The reaction was then stirred at -
- 10 between -72 to -65°C for 1 hour and a solution of compound A (1751.5g, 7.0 moles, in 6 L THF) was slowly added to the reaction while keeping the temperature below -50°C. After the addition was complete, the reaction was stirred for 2-3 hours between -72 to -65°C. The reaction
- 15 was quenched with HOAc (1.4L) between -72 to -50°C. The mixture was allowed to reach RT and saturated ammonium chloride solution (NH₄Cl, 15L) was added plus 7L DI-water, and the mixture agitated for 5-10 min. The aqueous layer was extracted with 1 x 8L MTBE. The combined organic
- 20 layers were washed with water (2 x 9L) and brine (1 x 9L), then dried. The solvent was removed to afford crude compound B (3.08 kg). The crude compound B was used directly in the next step.

25 C.



- To a solution of the crude compound B (3078 g) in aqueous HOAc (16L) was added ammonium acetate (1446 g),
- 30 followed by cupric acetate monohydrate (1859 g). The reaction was refluxed between 120 to 124°C for 12-15

WO 01/96311

PCT/US01/18868

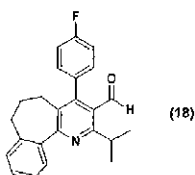
hours. Approximately 90% of the acetic acid was evaporated to produce a green slurry. The slurry was then mixed with 14L MTBE.

The resulting solution was filtered through a celite pad (177g celite in a 7" x 8", W.H. funnel) and the cake washed with 16L MTB. The organic phase was washed with:

- 2 x 9 L DI-water, pH of combined wash=4.2
- 2 x 3 L NaHCO₃, pH of the combined wash=6.4
- 1 x 9 L DI-water, pH=6.0.

The solvent was evaporated to produce a black oil (2883 g). 2.5 L of methanol was added and the mixture agitated for approximately 2-3 h. The product was filtered and washed with 2 L of cold methanol (-10 to 0°C). The product was dried at 40-50°C/~20" of Hg to produce an off-white solid, 793 g, HPLC AP=97.8. Yield = 27%.

D.



20

To a 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer and a nitrogen inlet was charged Part C compound (17) (Scheme 6) (50.0g, 128.4 mmol) and toluene (170 mL). The mixture was stirred at 20-25°C until a clear solution was obtained. A solution of 65% Red-Al in toluene (57.8 mL, 192.6 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 80°C until complete as determined by HPLC. The reaction mixture was cooled to ~20°C and quenched by pouring it into cold (0-5°C) 20% HCl (495 mL). Phases were separated and the spent toluene phase was discarded. The pH of the aqueous phase was adjusted

25

30

WO 01/96311

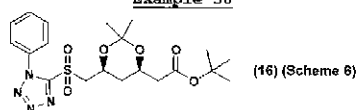
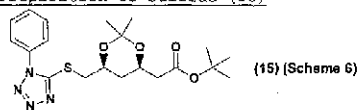
PCT/US01/18868

from <0 to 4-5 with 10N NaOH. Ethyl acetate (500 mL) was added and the pH adjustment continued to 7-8. The phases were separated. The aqueous phase was extracted with additional ethyl acetate (2 x 500 mL). The combined rich ethyl acetate solution was washed with water (3 x 250 mL) and concentrated under reduced pressure to ~465 mL. This solution was carried through to the next oxidation step.

The rich ethyl acetate solution was charged from above into a three neck 1-L flask equipped with mechanical stirring, temperature controller, and addition funnel and cooled to 0-5°C. To the slurry, potassium bromide (1.53 g, 12.8 mmol) and TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) (0.20 g, 1.28 mmol) were added. The pH of NaOCl (sodium hypochlorite) solution (212.1 mL) was adjusted to ~9.1 and added to the slurry at a rate such that the temperature remained at 0-5°C. Stirring was continued at 0-5°C until the reaction was complete as determined by HPLC. The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined rich organic phase was washed with a 1:1 solution of sat. aq. Na₂S₂O₃ (sodium thiosulfate) (75 mL) and water (75 mL) followed by wash of the rich organic phase with 1N NaOH (250 mL). The rich organic phase was washed with water (250 mL) and concentrated to ~100 mL under reduced pressure. Isopropanol (IPA) (400 mL) was added and the resulting mixture was heated to reflux (80-85°C). The solution was distilled to a volume of ~250 mL. Water (50 mL) was added and the crystal slurry was stirred at 70-80°C for 1 h then allowed to cool to 20-25°C over at least 1 h. The slurry was held at 20-25°C for at least 1 h before collecting the solid by filtration on a Buchner funnel. The cake was washed with cold (0°C) IPA/water (4:1) (2 x 50 mL) and dried to a constant weight under vacuum at 40°C to afford 41.5 g (90%) of title aldehyde as a white crystalline solid.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

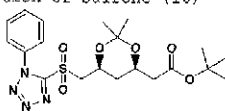
Example 365 A. Preparation of Sulfide (15)

To a 250 mL flask was charged Kaneka alcohol (12) (Scheme 6) (10.0 g, 38.41 mmol), methylene chloride (100 mL), and triethylamine (11.75 mL, 84.51 mmol) and cooled to -30°C. Triflic anhydride (7.11 mL, 42.25 mmol) was added via a syringe at a rate to maintain the temperature at -35 to -25°C, ~15 min. The reaction mixture was stirred at -30°C for ~30 min and checked for disappearance of Kaneka alcohol by TLC. A slurry of 1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiol (7.19 g, 40.34 mmol) in methylene chloride (50 mL) was added to the triflate solution. After the reaction was complete, water (100 mL) was added and the mixture was stirred for ~5 min. The phases were separated and the aqueous phase was discarded. The rich organic phase was washed with water (100 mL) for ~5 min and phases separated. The rich organic phase was washed with saturated NaHCO₃ (100 mL) for ~15 min and phases separated. The rich organic phase was concentrated to ~50 mL. The solution was taken to the next step for further transformation.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

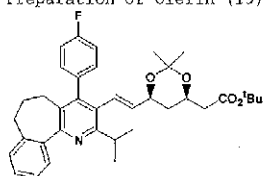
B. Preparation of Sulfone (16)



IPA (150 mL) was added to the Part A sulfide solution from the above step. The solution was cooled to 0-5°C. To the stirred solution of sulfide, a solution of (NH₄)₇Mo₇O₂₄•4H₂O (ammonium heptamolybdate tetrahydrate) (4.75 g, 3.84 mmol) in 30% H₂O₂ (hydrogen peroxide) was added dropwise during ~15 min, maintaining the temperature of the solution at 0-5°C. The conversion of sulfide to sulfone was monitored by HPLC ~24 h. After completion of the reaction, methylene chloride was distilled out. The pot temperature was maintained at not more than 25°C. The crystal slurry was distilled to a volume of ~230 mL with IPA and the resulting slurry was stirred for at least 1 h at 20-22°C. The solid was collected by vacuum filtration, the cake washed with IPA/water (4:1, 25 mL) followed by drying under vacuum at 40°C to constant weight affording 12.8 g (74%) of the title sulfone as a white crystalline solid.

Example 37

Preparation of Olefin (19)



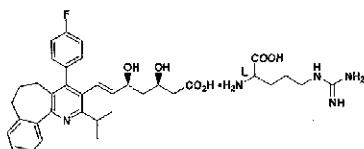
A, N₂ purged 250 mL 3-neck rb flask was charged with Example 35 pyridine derivative (18) (5.0 g, 13.9 mmol), Example 36 sulfone (16) (6.92 g, 15.3 mmol) and THF (75 mL). The stirred solution was cooled to -74 to -78°C.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- Slowly a 1M solution of LiHMDS (lithium bis(trimethylsilyl)amide) (15.3 mL, 15.3 mmol) in THF was charged at a rate such that the temperature remained between -70 and -78°C. After addition of the base was complete, the reaction mixture was warmed to -45°C over ~15 minutes. The stirred reaction was quenched at -70°C by slow addition of sat. aq. NH₄Cl (7.5 mL) solution and water (38 mL). The dry ice bath was removed and the solution was warmed to 20-25°C from the reaction mixture.
- 10 Ethyl acetate (50 mL) was added, the mixture agitated, and layers separated. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution (2 x 38 mL) followed by brine (25 mL) and concentrated to a volume of 50 mL. Acetonitrile (50 mL) was added and the solution
- 15 was concentrated to a volume of 50 mL. This step was repeated. Water (~5-6 mL) was slowly added to the hot solution (60-70°C) until the cloud point was reached. The thin slurry was held for 30 min at high temperature and then slowly cooled over several hours with stirring.
- 20 The product was filtered, cake was washed with a 5:1 mixture of acetonitrile and water, and dried to afford 7.5 g (91%) of the title compound as a white crystalline material.

- 25 **Example 38**
Preparation of the final compound as arginine salt (Ib³)

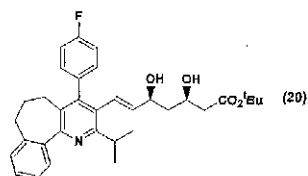


- 30 To a 3.0-liter round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and a septa was charged Example 37 trans olefin (19) (92.0 g, 157 mmol) and THF (600 mL) at ambient temperature. With stirring,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

to the resulting clear sight yellow solution was added 6N HCl (aq. 74.6 mL, 447 mmol) at ambient temperature to form (20)

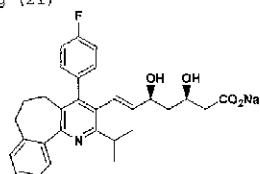


5

The reaction mixture was stirred for 5.0-6.0 h followed by addition of 2 N NaOH (aq. 389 mL, 777 mmol) to form a light yellow suspension. Agitation was maintained at ambient until reaction (saponification of (20)) was

10 judged complete by an in-process HPLC assay. THF was evaporated on a rotary evaporator at about 45°C. The white slurry residue was diluted with 1000 mL of water and was extracted with MTBE (methyl t-butyl ether) (230 mL x 2). After separating the MTBE layer, the aqueous

15 layer containing (21)



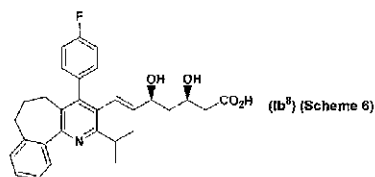
was transferred to a 5.0-liter round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and a septa. While temperature was controlled at <29°C, 1 N HCl (aq) was added to the above aqueous layer until the pH=6.94. Subsequently, 330 mL of ethyl acetate was added to the aqueous layer followed by charging more 1 N HCl (aq) until pH=2.82. After separating and saving the ethyl acetate layer, the aqueous layer was extracted with

20

WO 01/96311

PCT/US01/18868

ethyl acetate (330 mL x 3). The combined ethyl acetate layers containing acid Ib⁶ of the invention



- 5 were washed with 50% brine (265 mL), brine (427 mL), separated and mixed with a suspension of L-arginine (27.4 g, 157 mmol) in ethanol (276 mL) and water (138 mL). The mixture was evaporated to dryness under reduced pressure at ca 45-50°C. To the resulting white solid were added
- 10 ethyl acetate (450 mL), ethanol (316 mL), and water (145 mL) followed by heating the white suspension to 50°C. Another 36.7 mL of water was added to dissolve all solids at 56°C; subsequently 1720 mL of ethyl acetate was added to the hot solution to initialize the crystallization.
- 15 The white suspension was stirred at 50°C for 1.5 h and at ambient for 13 h. After filtration, the crystalline solid was washed with 143 mL of a mixture of EtOAc (200 mL), EtOH (12 mL) and H₂O (6 mL) and was dried in vacuo at 40-50°C for 24 h. The title product obtained as a
- 20 white solid weighed 78.9 (g). Yield, 75.7%. [α]_D²⁵ = +23.0 (c 0.31, CH₃CN:H₂O, 1:1, v/v).

- ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.74 (dd, J=2.5 Hz, J'=1.0 Hz, 1H), 7.41 (dt, J=7.0 Hz, J'=6.1 Hz, 1H), 7.37 (dt, J=7.3 Hz, J'=1.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=15.4 Hz, J'=7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.45 (d, J=16.5 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=16.5 Hz, J'=6.5 Hz, 1H), 4.24 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.62 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.16 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.87 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.74
- 25
- 30

WO 01/96311

PCT/US01/18868

(m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.31 (m, 1H).

¹³C NMR (CD₃OD): δ 180.1, 174.7, 164.5, 163.1, 162.5,
5 158.7, 157.8, 149.1, 141.9, 141.0, 140.8, 136.4, 132.6,
132.3, 131.6, 130.5, 130.1, 129.7, 129.2, 127.6, 126.6,
116.3, 116.0, 71.5, 68.0, 55.6, 45.0, 41.9, 34.2, 33.1,
32.2, 29.6, 27.7, 25.8, 22.5.

10 MS: calc'd for C₃₆H₄₆FN₅O₆ (M⁺ + H) 490 and 175, found
490 and 175.

IR (KBr): 3341, 3200, 3070, 2960, 2934, 2860, 1670,
1629, 1602, 1580, 1509, 1465, 1450, 1397, 1357, 1221,
15 842, 766, 740 cm⁻¹.

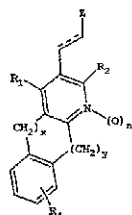
Anal. Calc'd for C₃₆H₄₆FN₅O₆: C, 65.14, H, 6.98, N, 10.55.
Found C, 65.15, H, 6.97, N, 10.53.

WO 01/96311

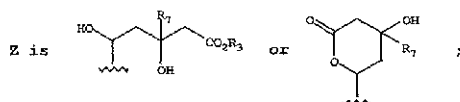
PCT/US01/18868

What is claimed is:

1. A compound having the structure



- 5 wherein



n is 0 or 1;

x is 0, 1, 2, 3 or 4;

- 10 y is 0, 1, 2, 3 or 4, provided that at least one of x and y is other than 0; and optionally one or more carbons of $(CH_2)_x$ and/or one or more carbons of $(CH_2)_y$ together with additional carbons form a 3 to 7 membered spirocyclic ring;

- 15 R_1 and R_2 are the same or different and are independently selected from alkyl, arylalkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl;

R_3 is H or lower alkyl;

- 20 R_4 is H, halogen, CF_3 , hydroxy, alkyl, alkoxy, alkanoylamino, aroylamino or cyano;

R_7 is H or lower alkyl;

and represents a single bond or a double bond (which may be cis or trans);

WO 01/96311

PCT/US01/18868

and pharmaceutically acceptable salts thereof (when R_3 is H), esters thereof, prodrug esters thereof, and all stereoisomers thereof.

5 2. The compound as defined in Claim 1 wherein ~~is~~ is a double bond which is trans.

3. The compound as defined in Claim 1 wherein R_1 is aryl,

10 R_2 is alkyl or cycloalkyl or aryl;

R_4 is H;

n is 0;

x is 3;

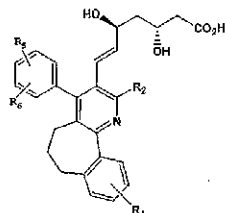
y is 0; and

15 ~~is~~ is a trans double bond, in the form of a free acid, an alkali metal salt, or an alkaline earth metal salt, or an amino acid salt.

4. The compound as defined in Claim 3 wherein R_1 is 4-fluorophenyl, 4-fluoro-3-methylphenyl, or 3,5-dimethylphenyl; and

R_2 is isopropyl, t-butyl or cyclopropyl.

5. The compound as defined in Claim 1 having the structure



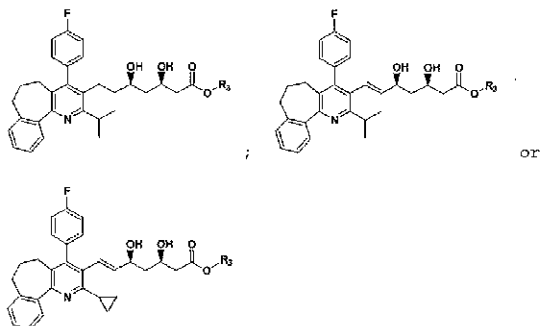
or an alkali metal salt, or an alkaline earth metal salt, or an amino acid salt, or an acid addition salt via the pyridine of the corresponding δ lactone,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

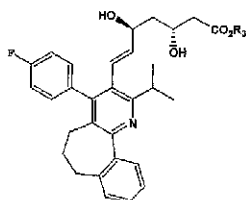
wherein R_5 and R_6 are the same or different and are independently selected from H, halogen or alkyl and R_7 is alkyl or cycloalkyl.

- 5 6. The compound as defined in Claim 1 having the structure



- 10 wherein R_7 is H or an alkali metal, alkaline earth metal, amino acid salt, or other pharmaceutically acceptable salt, or the internal lactone thereof, in the form of its calcium salt, sodium salt or arginine salt.

- 15 7. A compound of the structure



WO 01/96311

PCT/US01/18868

wherein R_3 is H or an alkali or alkaline earth metal ion or an amino acid, or the internal lactone thereof, in the form of its sodium salt, calcium salt or arginine salt.

- 5 8. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.
9. A pharmaceutical combination comprising the HMG
10 CoA reductase inhibitor compound as defined in Claim 1 and one or more hypolipidemic agents or lipid-lowering agents, or lipid agents, or lipid modulating agents, and/or one or more other types of therapeutic agents including antidiabetic agents, anti-obesity agents,
15 antihypertensive agents, platelet aggregation inhibitors, anti-dementia agents, anti-Alzheimer's agents, anti-osteoporosis agents, and/or hormone replacement therapeutic agents, and/or other cardiovascular agents (including anti-anginal agents, anti-arrhythmic agents,
20 anti-atherosclerosis agents, anti-inflammatory agents, anti-arthritis agents, anti-platelet agents, anti-heart failure agents), anti-cancer agents, anti-infective agents, hormone replacement agents, growth hormone secretagogues, selective androgen receptor modulators,
25 and/or immunomodulatory agents.
10. The combination as defined in Claim 9 wherein the hypolipidemic agent or lipid-lowering agent or other lipid agent or lipid modulating agent or anti-
30 atherosclerotic agent, which is employed comprises 1,2,3 or more MTP inhibitors, HMG CoA reductase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, fibric acid derivatives, PPAR α agonists, PPAR dual α/γ agonists, PPAR δ agonists, ACAT inhibitors, lipoxigenase inhibitors, cholesterol
35 absorption inhibitors, ileal Na⁺/bile acid cotransporter inhibitors, upregulators of LDL receptor activity, cholesteryl ester transfer protein inhibitors, bile acid

WO 01/96311

PCT/US01/18868

- sequestrants, or nicotinic acid and derivatives thereof, ATP citrate lyase inhibitors, phytoestrogen compounds, an HDL upregulators, LDL catabolism promoters, antioxidants, PLA-2 inhibitors, antihomocysteine agents, HMG-CoA
- 5 synthase inhibitors, lanosterol demethylase inhibitors, or sterol regulating element binding protein-1 agents; wherein the antidiabetic agent which may be optionally employed is 1,2,3 or more antidiabetic agents or antihyperglycemic agents including insulin
- 10 secretagogues or insulin sensitizers, which may include biguanides, sulfonyl ureas, PTP-1B inhibitors, aldose reductase inhibitors, glucosidase inhibitors, PPAR γ agonists, PPAR α agonists, PPAR δ antagonists or agonists, α P2 inhibitors, PPAR α/γ dual agonists,
- 15 dipeptidyl peptidase IV (DP4) inhibitors, SGLT2 inhibitors, glycogen phosphorylase inhibitors, and/or meglitinides, insulin, and/or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) or a mimetics thereof;
- wherein the other type of therapeutic agent which
- 20 may be optionally employed is 1, 2, 3 or more of an anti-obesity agent which is a beta 3 adrenergic agonist, a lipase inhibitor, a serotonin (and dopamine) reuptake inhibitor, an α P2 inhibitor, a thyroid receptor beta drug, an anorectic agent, a PTP-1B inhibitor, a CCKA
- 25 agonist, a neuropeptide Y antagonist, a melanocortin-4-receptor agonist, a PPAR modulator which is a PPAR γ antagonist, PPAR α agonist, and/or PPAR δ antagonist, a leptin inhibitor such as a leptin receptor activator, a fatty acid oxidation upregulator or inducer;
- 30 wherein the lipid modulating agent is an MTP inhibitor, an HMG CoA reductase inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, a fibric acid derivative, an upregulator of LDL receptor activity, a lipoxigenase inhibitor, or an ACAT inhibitor and the other lipid agent
- 35 is a cholesteryl ester transfer protein inhibitor; wherein the antihypertensive agent employed is an ACE inhibitor, angiotensin II receptor antagonist, NEP

WO 01/96311

PCT/US01/18868

inhibitor, a NEP/ACE inhibitor, a calcium channel blocker, a T-channel calcium antagonist, a β -adrenergic blocker, a diuretic, a α -adrenergic blocker, a dual action receptor antagonist (DARA), or a heart failure drug.

11. The combination as defined in Claim 10 wherein the antidiabetic agent is 1, 2, 3 or more of metformin, glyburide, glimepiride, glipryride, glipizide, chlorpropamide, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazone, troglitazone, rosiglitazone, insulin, GL-262570, isaglitazone, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, AR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902, P32/98 and/or NVP-DPP-728A;

wherein the anti-obesity agent is orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramine, topiramate, axokine, dexamphetamine, phentermine, phenylpropanolamine, and/or mazindol, P57 or CP-644673 (Pfizer);

wherein the lipid modulating agent is pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, fenofibrate, gemfibrozil, clofibrate, avasimibe, TS-962, MD-700, cholestagel, niacin, and/or LY295427;

wherein the antihypertensive agent is an ACE inhibitor which is captopril, fosinopril, enalapril, lisinopril, quinapril, benazepril, fentiapril, ramipril or moexipril;

an NEP/ACE inhibitor which is omapatrilat, gemopatrilat, or CGS 30440;

an angiotensin II receptor antagonist which is irbesartan, losartan or valsartan;

amlodipine besylate, prazosin HCl, verapamil, nifedipine, nadolol, propranolol, or clonidine HCl, carvediol, atenolol, hydrochlorothiazide, torasemide, furosemide, spironolactone or indapamide;

WO 01/96311

PCT/US01/18868

wherein the platelet aggregation inhibitor is aspirin, clopidogrel, ticlopidine, dipyridamole, ifetroban, abciximab, tirofiban, eptifibatide, or anagrelide;

5 wherein the other therapeutic agent is an anti-Alzheimer's agent or anti-dementia agent, which is tacrine HCl (Cognex®), donepezil (Aricept®), a γ -secretase inhibitor, a β -secretase inhibitor and/or antihypertensive agent;

10 an antiosteoporosis agent, which is parathyroid hormone, a bisphosphonate, alendronate, a Ca receptor agonist or a progestin receptor agonist;

a hormone replacement therapeutic agent, which is a selective estrogen receptor modulator (SERM);

15 a tyrosine kinase inhibitor;

a selective androgen receptor modulator;

an antiarrhythmic agent, which is a β -blocker, or a calcium channel blocker, or an α -adrenergic blocker;

coenzyme Q sub. 10;

20 an agent that upregulates type III endothelial cell nitric acid synthase;

a chondroprotective compound which is polysulfated glycosaminoglycan (PSGAG), glucosamine, chondroitin sulfate (CS), hyaluronic acid (HA), pentosan polysulfate

25 (PPS), doxycycline or minocycline;

a cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, which is Celebrex® (Searle) or Vioxx® (Merck) or a glycoprotein IIa/IIb receptor antagonist;

a 5-HT reuptake inhibitor;

30 a growth hormone secretagogue;

an anti-atherosclerosis agent;

an anti-infective agent, or an immunosuppressant for use in transplantation, or an antineoplastic agent.

35 12. The combination as defined in Claim 10 wherein the HMG CoA reductase inhibitor compound is in combination with an ACE inhibitor or a NEP/ACE inhibitor.

WO 01/96311

PCT/US01/18868

13. The combination as defined in Claim 12 wherein
the HMG CoA reductase inhibitor compound is in
combination with an ACE inhibitor which is ramipril;
5 wherein the HMG CoA reductase inhibitor is in
combination with a NEP/ACE inhibitor which is omapatrilat
or gemopatrilat;
wherein the HMG CoA reductase inhibitor is in
combination with a platelet aggregation inhibitor.
10
14. The combination as defined in Claim 13 wherein
the platelet inhibitor is clopidogrel, or aspirin or a
combination of clopidogrel and aspirin.
- 15 15. A method of inhibiting cholesterol biosynthesis
or lowering blood serum cholesterol levels and/or
modulating blood serum cholesterol levels, lowering LDL
cholesterol and/or increasing HDL cholesterol, or
treating dyslipidemia, mixed dyslipidemia, LDL Pattern B,
20 LDL Pattern A, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypo
 α -lipoproteinemia, hyperlipoproteinemia or
hypertriglyceridemia, and other aberrations of
apolipoprotein B metabolism, or reducing levels of Lp(a),
or treating or preventing other cholesterol-related
25 diseases, or treating or preventing or reversing
progression of atherosclerosis, or preventing or treating
Alzheimer's disease, or preventing or treating
osteoporosis and/or osteopenia, or reducing inflammatory
markers, reducing C-reactive protein, or preventing or
30 treating low grade vascular inflammation, or preventing
or treating stroke, or preventing or treating dementia,
or preventing and treating coronary heart disease, and
primary and secondary prevention of myocardial
infarction, or preventing or treating stable and unstable
35 angina, or primary prevention of coronary events, or
secondary prevention of cardiovascular events, or
preventing or treating peripheral vascular disease,

WO 01/96311

PCT/US01/18868

preventing or treating peripheral arterial disease, or preventing or treating acute vascular syndromes, or preventing or reducing the risk of undergoing myocardial revascularization procedures, or preventing or treating

5 microvascular diseases such as nephropathy, neuropathy, retinopathy and nephrotic syndrome, or preventing or treating hypertension, preventing or treating Type I diabetes, Type 2 diabetes, and related diseases, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated

10 blood levels of fatty acids or glycerol, obesity, LDL Pattern B, LDL Pattern A, Syndrome X, diabetic complications, dysmetabolic syndrome, and related diseases, and sexual dysfunction, preventing and treating malignant lesions, premalignant lesions, gastrointestinal

15 malignancies, liposarcomas and epithelial tumors, cancer-induced asthenia (fatigue), irritable bowel syndrome, Crohn's disease, gastric ulceritis, and gallstones, and HIV infection, drug-induced lipodystrophy, and proliferative diseases, improving coagulation

20 homeostasis, reducing PAI-1 activity, reducing fibrinogen, and/or reducing platelet aggregation, and/or improving endothelial function, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound as

25 defined in Claim 1.

16. A method for treating cholesterol related diseases, diabetes and related diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, which comprises

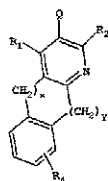
30 administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of a combination of a compound as defined in Claim 1 and a hypolipidemic agent, and/or lipid modulating agent and/or antidiabetic agent and/or cardiovascular agent, cerebrovascular agent,

35 and/or other type of therapeutic agent, which comprises administering to a mammalian species in need of treatment a therapeutically effective amount of such combinations.

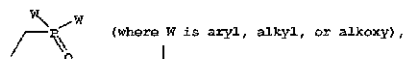
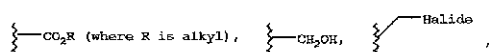
WO 01/96311

PCT/US01/18868

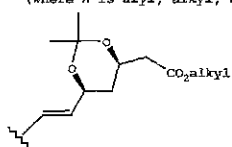
17. A compound having the structure



5 wherein R₁ and R₂ are the same or different and are independently selected from alkyl, arylalkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl; Q is



or

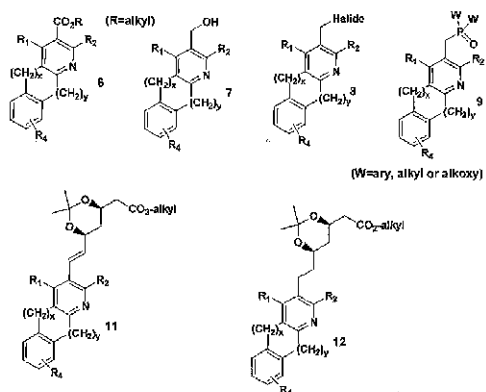


10

WO 01/96311

PCT/US01/18868

18. The compound as defined in Claim 17 having the following structures:



5

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/096311 A3(51) International Patent Classification: C07D 221/06
221/16, 221/18, A61P 3/06, A51K 3/435

(21) International Application Number: PCT/US01/18868

(22) International Filing Date: 17 June 2001 (12.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/211,594 15 June 2000 (15.06.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ROHL, Jeffrey, A. [US/US]; 7 Tulip Drive, Newtown, PA 18940 (US);
CHEN, Bang-Chi [CN/US]; 28 Marion Drive, Plainsboro, NJ 08540 (US);
SUN, Chong-Qing [CN/US]; 527 Dutch Neck Road, East Windsor, NJ 08520 (US).

(74) Agents: RODNEY, Burton et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).

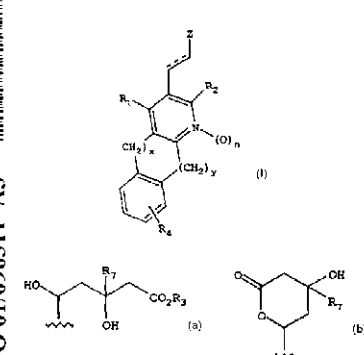
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GU, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, FR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, 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:
11 July 2002

[Continued on next page]

(54) Title: HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS AND THEIR USE AS MEDICAMENTS FOR THE TREATMENT OF CHOLESTEROL RELATED DISEASES



(57) Abstract: Compounds of the following structure are HMG CoA reductase inhibitors and thus are active in inhibiting cholesterol biosynthesis, modulating blood serum lipids, for example, lowering LDL cholesterol and/or increasing HDL cholesterol, and treating hyperlipidemia, dyslipidemia, immune replacement therapy, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and atherosclerosis as well as Alzheimer's disease and osteoporosis. Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. Z is Formula (a) or Formula (b); n is 0 or 1; x is 0, 1, 2, 3 or 4; y is 0, 1, 2, 3 or 4, provided that at least one of x and y is other than 0; and optionally one or more carbons of $-(CH_2)_x$ and/or $-(CH_2)_y$ together with additional carbons form a 3 to 7 membered spirocyclic ring; R₁ and R₂ are the same or different and are independently selected from alkyl, arylalkyl, cycloalkyl, alkenyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or cycloheteroalkyl; R₃ is H or lower alkyl; R₄ and R₅ are as defined herein.

WO 01/096311 A3

WO 01/096311 A3



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.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 01/18868
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D221/06 C07D221/16 C07D221/18 A61P3/06 A61K31/435		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC:		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched to classification system followed by classification symbols: IPC 7 C07D		
Documentation searched in 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)		
CHEM ABS Data, EPO-internal, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Category of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 27, 18 February 1991 (1991-02-18) Columbus, Ohio, US: abstract no. 61895q. SLISKOV: page 669; column 2; XP002196157 abstract & SLISKOVIC, D. R. ET AL.: "Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 4. trans-6'-2-(substituted-quinoliny)ethenyl /ethyltetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one s, a novel series of HMG-CoA reductase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 1, 1991, pages 367-373, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US ISSN: 0022-2623 --- -/--	1-18
☒ Further documents are listed in the continuation of box C		
☒ Patent family members are listed in annex		
*Special categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. "W" earlier document(s) published on or after the international filing date. "L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or claim(s) (reason (s): (product)). "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		Date of mailing of the international search report
15 April 2002		03/05/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P. B. 5610 Patentlaan 2 NL - 2280 HV The Hague Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 400 nt, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, W

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Name and Application No.
PCT/US 01/18868

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 686 433 A (ROBL JEFFREY ADAM) 11 November 1997 (1997-11-11) cited in the application column 1, line 18 - line 28 column 6, formula 5 in connection with columns 7-10, Scheme 3	1-18

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No.
PCT/US 01/18868

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5686433 A	11-11-1997	US 5506219 A	09-04-1996
		US 5691322 A	25-11-1997
		AU 645287 B2	13-01-1994
		AU 7101691 A	29-08-1991
		CA 2036417 A1	27-08-1991
		EP 0444533 A2	04-09-1991
		HU 56574 A2	30-09-1991
		IE 910543 A1	28-08-1991
		JP 4211660 A	03-08-1992
		NZ 237097 A	23-12-1993
		PT 96874 A	31-10-1991
		ZA 9101046 A	28-10-1992
		AU 637321 B2	27-05-1993
		AU 3941389 A	21-06-1990
		DK 422989 A	01-03-1990
		EP 0356788 A2	07-03-1990
		HU 52479 A2	28-07-1990
		JP 2108665 A	20-04-1990
		NZ 230121 A	26-08-1993
		ZA 8905869 A	30-05-1990

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/04	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16	A 6 1 P 1/16	1 0 5
A 6 1 P 3/04	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/08	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 19/10	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/18	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 221/08	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 221/10	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 221/20	C 0 7 D 221/08	
	C 0 7 D 221/10	
	C 0 7 D 221/20	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ジェフリー・エイ・ローブル

アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ペンシルベニア州ニュータウン、チューリップ・ドライブ 7 番

(72)発明者 チェン・バンーチ

アメリカ合衆国 1 8 9 4 0 ニュージャージー州ブレインズボロ、マリオン・ドライブ 2 8 番

(72)発明者 スン・チョン・キン

アメリカ合衆国 0 8 5 2 0 ニュージャージー州イースト・ウィンザー、ダッチ・ネック・ロード 5 2 7 番

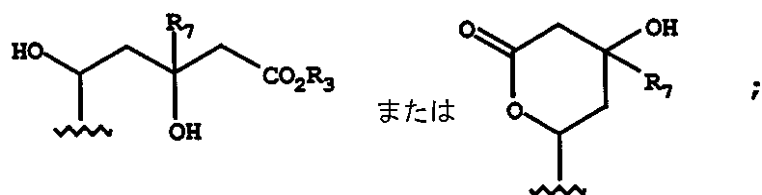
F ターム(参考) 4C034 CE01 CH01 CH08

4C086 AA01 AA02 AA03 BC27 MA01 MA04 NA14 ZA16 ZA36 ZA39
ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA68 ZA81 ZA96 ZA97 ZB11 ZB26
ZB33 ZC20 ZC33 ZC35 ZC55 ZC75

【要約の続き】

〔式中、Zは、

【化 2】



nは0または1；xは0、1、2、3または4；yは0、1、2、3または4、但し、xとyの少なくとも一方は0以外で、および（CH₂）_xの1以上の炭素および／または（CH₂）_yの1以上の炭素は必要に応じて追加の炭素と共に合して、3～7員のスピロ環式環を形成；R₁ およびR₂ は同一もしくは異なり、それぞれ独立して、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキルから選ばれ；およびR₃ はHまたは低級アルキル；R₄ およびR₇ は、明細書の記載と同意義である
]