

(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2004-517919

(P2004-517919A)

(43) 公表日 平成16年6月17日(2004.6.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/397	A 6 1 K 31/397	4 C 0 8 6
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	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 198 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-559065 (P2002-559065)	(71) 出願人	596129215
(86) (22) 出願日	平成14年1月25日 (2002.1.25)		シェーリング コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成15年7月22日 (2003.7.22)		Schering Corporation
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/001196		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(87) 国際公開番号	W02002/058731		033-0530, ケニルワース, ギ
(87) 国際公開日	平成14年8月1日 (2002.8.1)		ャロッピング ヒル ロード 2000,
(31) 優先権主張番号	60/264, 396		パテント デパートメント - ケイ-6
(32) 優先日	平成13年1月26日 (2001.1.26)		-1 1990
(33) 優先権主張国	米国 (US)		2000 Galloping Hill
(31) 優先権主張番号	60/264, 600		Road, Kenilworth,
(32) 優先日	平成13年1月26日 (2001.1.26)		New Jersey 07033-05
(33) 優先権主張国	米国 (US)		30, U. S. A
(31) 優先権主張番号	60/264, 275	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成13年1月26日 (2001.1.26)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管状態の処置のための心臓血管薬剤とステロール吸収インヒビターとの組み合わせ

(57) 【要約】

本発明は、組成物、薬学的組成物、治療的組合せ、キットならびに、(a) 少なくとも1つ(1つ以上)のステロール吸収インヒビター(例えば、置換アゼチジノンステロール吸収インヒビターまたは置換β-ラクタムステロール吸収インヒビター(詳細は以下に考察される)が挙げられるが、これらに限定されない)、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ;および(b)ステロール吸収インヒビター(構成成分(a))とは異なる、少なくとも1つ(1つ以上)の心臓血管薬剤を含むこれらを用いる処置の方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組成物であって、以下：

(a) 少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターまたはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；および

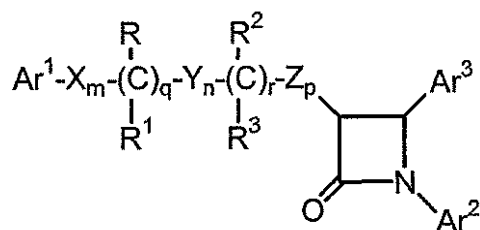
(b) 少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターと異なる、心血管状態を処置するための少なくとも 1 つの心血管薬剤、
を含有する、組成物。

【請求項 2】

10

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで、前記少なくとも 1 つのステロールインヒビターは、式 (I)：

【化 1】



20

(I)

もしくはこの異性体、あるいは式 (I) の化合物またはこの異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (I) の化合物またはこの異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、

ここで：

Ar¹ および Ar² は、独立して、アリールおよび R⁴ 置換されたアリールからなる群から選択され；

Ar³ は、アリールまたは R⁵ 置換されたアリールであり；

X、Y および Z は、独立して、-CH₂-、-CH(低級アルキル)- および -C(ジ低級アルキル)- からなる群から選択され、； 30

R および R² は、独立して、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ および -O(CO)NR⁶R⁷ からなる群から選択され；

R¹ および R³ は、独立して、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択され、；

q は、0 または 1 であり；

r は、0 または 1 であり；

m、n および p は、独立して、0、1、2、3 または 4 から選択され；ただし、q および r の少なくとも一方は、1 であり、かつ m、n、p、q および r の合計は、1、2、3、4、5 または 6 であり；ただし p が 0 であり r が 1 である場合、m、q および n の合計は 40、1、2、3、4 または 5 であり；

R⁴ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁-₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀-₂R⁹、-O(CH₂)₁-₁₀COOR⁶、-O(CH₂)₁-₁₀CONR⁶R⁷、-(低級アルキレン)COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基であり；

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁-₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO) 50

OR^9 、 $-\text{NR}^6(\text{CO})\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{COR}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^9$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-10}\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{低級アルキレン})\text{COOR}^6$ および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^6$ からなる群から独立して選択される 1～5 個の置換基であり；

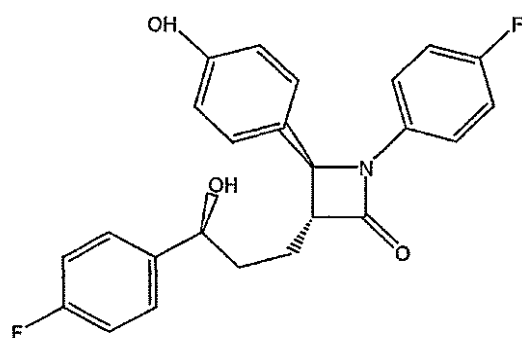
R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換された低級アルキルからなる群から選択され；そして

R^9 は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換された低級アルキルである、組成物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の組成物であって、ここで前記ステロール吸収インヒビターは、以下の式 (II)：

【化 2】



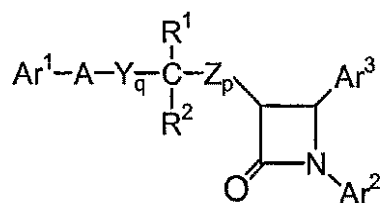
(II)

あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (II) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表される、組成物。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターは、以下の式 (III)：

【化 3】



(III)

もしくはその異性体、あるいは式 (III) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (III) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで上記式 (III) において：

Ar^1 は、 R^3 置換されたアリールであり；

Ar^2 は、 R^4 置換されたアリールであり；

Ar^3 は、 R^5 置換されたアリールであり；

Y および Z は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{低級アルキル})-$ および $-\text{C}(\text{ジ低級アルキル})-$ からなる群から選択され；

A は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ から選択され；

R^1 は、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ および $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ からなる群から選択され； R^2 は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択されるか；または R^1 および R^2 は、一緒になって $=\text{O}$ であり；

10

20

30

40

50

q は、1、2 または 3 であり；

p は、0、1、2、3 または 4 であり；

R^5 は、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6(CO)R^7$ 、 $-NR^6(CO)OR^9$ 、 $-NR^6(CO)NR^7R^8$ 、 $-NR^6SO_2$ - 低級アルキル、 $-NR^6SO_2$ - アリール、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $S(O)_{0-2}$ - アルキル、 $S(O)_{0-2}$ - アリール、 $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$ 、o-ハロゲノ、m-ハロゲノ、o-低級アルキル、m-低級アルキル、 $-(\text{低級アルキレン})-COOR^6$ 、および $-CH=CH-COOR^6$ からなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基であり；

10

R^3 および R^4 は、独立して、 R^5 、水素、p-低級アルキル、アリール、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ および p-ハロゲノからなる群から独立して選択される 1～3 の置換基であり；

R^6 、 R^7 および R^8 は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換された低級アルキルからなる群から選択され；そして

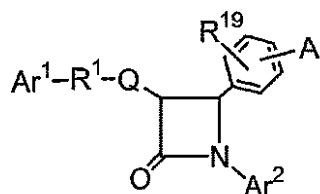
R^9 は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換された低級アルキルである、組成物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の組成物であり、ここで、前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターは、式 (IV)：

【化 4】

20



(IV)

またはその異性体、あるいは式 (IV) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (IV) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで上記式 (IV) において：

30

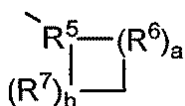
A は、 R^2 置換されたヘテロシクロアルキル、 R^2 置換されたヘテロアリール、 R^2 置換されたベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R^2 置換されたベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^1 は、アリールまたは R^3 置換されたアリールであり；

Ar^2 は、アリールまたは R^4 置換されたアリールであり；

Q は、結合であるかまたは、アゼチジノンの 3 位の環炭素とともにスピロ基

【化 5】



40

を形成し；そして

R^1 は、以下：

$-(CH_2)_q-$ 、ここで q は、2～6 であり、ただし、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた、0 または 1 であり得る；

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$ 、ここで G は、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、フェニレン、 $-NR^8-$ または $-S(O)_{0-2}-$ であり、e は 0～5 であり、そして r は 0～5 であり、ただし、e と r の合計は 1～6 である；

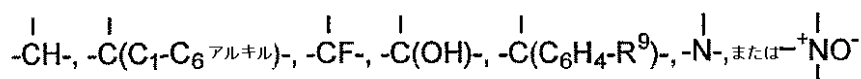
$-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ ；および

50

—(CH₂)_f—V—(CH₂)_g—、ここでVはC₃～C₆シクロアルキレンであり、
fは、1～5であり、そしてgは0～5であり、ただし、fとgの合計が1～6である；
からなる群から選択され；

R⁵は、以下：

【化6】



から選択され；

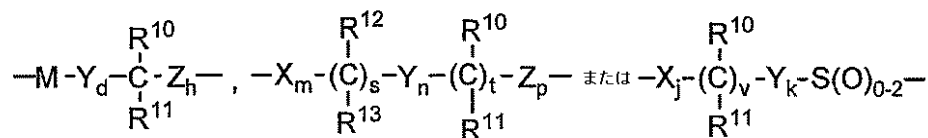
R⁶およびR⁷は、独立して、—CH₂—、—CH(C₁～C₆アルキル)—、—C(ジ 10
—(C₁～C₆)アルキル)、—CH=CH—および—C(C₁～C₆アルキル)=CH—
—からなる群から選択されるか；あるいはR⁵は隣接するR⁶と一緒になるか、またはR⁵
は隣接するR⁷と一緒にあって、—CH=CH—または—CH=C(C₁～C₆アルキル)—基を形成し；

aおよびbは、独立して、0、1、2または3であり、ただし、その両方は0ではなく；
ただし、R⁶が—CH=CH—または—C(C₁～C₆アルキル)=CH—である場合、
aは1であり；ただし、R⁷が—CH=CH—または—C(C₁～C₆アルキル)=CH—
—である場合、bは1であり；ただしaが2または3である場合、R⁶は、同じであるか
または異なり得、そしてただし、bが2または3である場合、R⁷は、同じであるかまた
は異なり得；

20

そしてQが結合である場合、R¹はまた以下：

【化7】



から選択され得；

ここでMは、—O—、—S—、—S(O)—または—S(O)₂—であり；

X、YおよびZは、独立して、—CH₂—、—CH(C₁～C₆アルキル)—および—C 30
(ジ—(C₁～C₆)アルキル)からなる群から選択され；

R¹⁰およびR¹²は、独立して、—OR¹⁴、—O(CO)R¹⁴、—O(CO)OR¹⁶
—および—O(CO)NR¹⁴R¹⁵からなる群から選択され；

R¹¹およびR¹³は、独立して、水素、(C₁～C₆)アルキルおよびアリールからなる
群から選択されるか；あるいはR¹⁰およびR¹¹は、一緒になって=Oであるか、また
はR¹²およびR¹³は、一緒になって=Oであり；

dは、1、2または3であり；

hは、0、1、2、3または4であり；

sは、0または1であり；tは、0または1であり；m、nおよびpは、独立して、0～ 40
4であり；ただし、sおよびtの少なくとも一方は、1であり、かつm、n、p、sおよ
びtの合計が1～6であり；ただし、pが0であり、tが1である場合、m、sおよびn
の合計は、1～5であり；そしてただし、pが0であり、sが1の場合、m、tおよびn
の合計は、1～5であり；

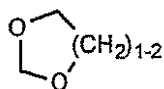
vは、0または1であり；

jおよびkは、独立して、1～5であり、ただし、j、kおよびvの合計が1～5であり
；

R²は、水素、(C₁～C₁₀)アルキル、(C₂～C₁₀)アルケニル、(C₂～C₁₀)
アルキニル、(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルケニル、R¹⁷
置換されたアリール、R¹⁷置換されたベンジル、R¹⁷置換されたベンジルオキシ
、R¹⁷置換されたアリールオキシ、ハロゲン、—NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁴R¹⁵(C 50

$_1 \sim C_6$ アルキレン) —、 $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})$ —、 $-NH$
 $C(O)R^{16}$ 、 OH 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-COR^{14}$ 、ヒ
 ドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、
 NO_2 、 $-S(O)_{0-2}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ および ($C_1 \sim C_6$ アルキ
 レン) $COOR^{14}$ からなる群から選択される環炭素原子上の 1～3 個の置換基であり；
 R^2 が、ヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、定義される通りである
 か、または $=O$ もしくは

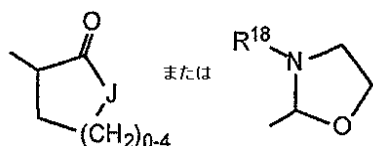
【化 8】



10

であり；そして、ここで、 R^2 は、置換可能な環窒素上の置換基であり、それは、水素、
 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、アリールオキシ、($C_1 \sim C_6$)
 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1-6}$
 $CONR^{18}R^{18}$ 、

【化 9】



20

であり；ここで J は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$ — または $-CH_2-$ であり；
 R^3 および R^4 は、独立して、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、
 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14}(CO)OR^{16}$ 、 $-N$
 $R^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_{0-2}R^{16}$ 、 $-O(C$
 $H_2)_{1-10}-COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-COOR^{14}$ 、 $-CH=CH-COOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、
 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1～3 個の置換基からなる群
 から選択され；

30

R^8 は、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)$
 R^{14} または $-COOR^{14}$ であり；

R^9 および R^{17} は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコ
 キシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 OH およびハロゲンからなる群から独立
 して選択される 1～3 個の基であり；

R^{14} および R^{15} は、独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリールおよびアリ
 ール置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択され；

40

R^{16} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリールまたは R^{17} 置換されたアリールであり；

R^{18} は、水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；そして

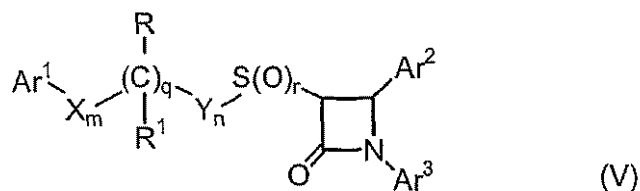
R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシである、

組成物。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビ
 ターは、式 (V)：

【化 10】



またはその異性体、あるいは式 (V) の化合物またはその異性体の薬学的に受容可能な塩
または溶媒和物、あるいは式 (V) の化合物またはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプ
ロドラッグによって表され、ここで上記式 (V) において： 10

Ar¹ は、アリール、R¹⁰ 置換されたアリールまたはヘテロアリールであり；

Ar² は、アリールまたは R⁴ 置換されたアリールであり；

Ar³ は、アリールまたは R⁵ 置換されたアリールであり；

X および Y は、独立して、-CH₂-、-CH (低級アルキル) - および -C (ジ低級アルキル) - からなる群から選択され；

R は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹ または -O(CO)NR⁶R⁷ であり；R¹ は、水素、低級アルキルまたはアリールであるか；あるいは R および R¹ は、一緒になって=O であり；

q は、0 または 1 であり； 20

r は、0、1 または 2 であり；

m および n は、独立して 0、1、2、3、4 または 5 であり；ただし、m、n および q の合計は、1、2、3、4 または 5 であり；

R⁴ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷、-(低級アルキレン)COOR⁶ および -CH=CH-COOR⁶ からなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基であり； 30

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷、-CF₃、-CN、-NO₂、ハロゲン、-(低級アルキレン)COOR⁶ および -CH=CH-COOR⁶ からなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基であり；

R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、低級アルキル、アリールおよびアリール置換された低級アルキルからなる群から選択され；

R⁹ は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換された低級アルキルであり；そして 40

R¹⁰ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、-S(O)₀₋₂R⁹、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1~5 個の置換基である、

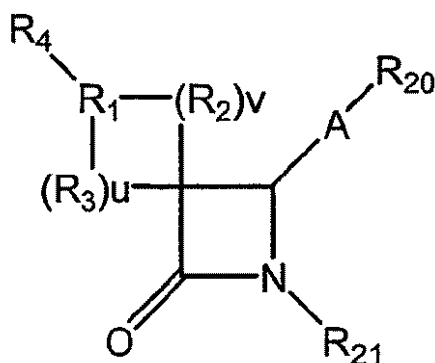
組成物。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の組成物であって、ここで、前記少なくとも 1 つのステロール吸収インヒ 50

ビターが式 (V I) :

【化 1 1】



10

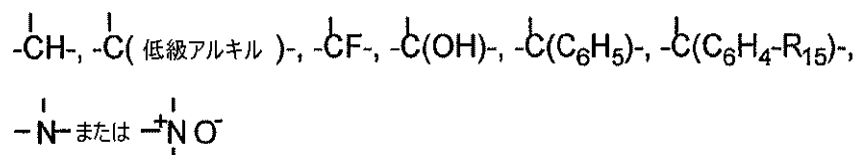
(VI)

もしくはその異性体、あるいは式 (V I) の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (V I) の化合物もしくはその異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで：

R₁ が、

【化 1 2】

20



であり；

R₂ および R₃ が、-CH₂-、-CH (低級アルキル)-、-C (ジ-低級アルキル)-、-CH=CH- および -C (低級アルキル)=CH- からなる群から独立して選択されるか；または R₁ は隣接する R₂ と一緒になるか、もしくは R₁ は隣接する R₃ と一緒になって、-CH=CH- 基もしくは -CH=C (低級アルキル)- 基を形成し；

30

u および v が、独立して 0、1、2 または 3 であり (ただし両方とも 0 ではない)；ただし、R₂ が、-CH=CH- または -C (低級アルキル)=CH- である場合、v は 1 であり；ただし、R₃ が、-CH=CH- または -C (低級アルキル)=CH- である場合、u は 1 であり；ただし、v が、2 または 3 である場合、R₂ は同じであっても、異なってもよく；そして、ただし u が、2 または 3 である場合、R₃ は、同じであっても、異なってもよく；

R₄ が、以下：

B- (CH₂)_m C (O)- (ここで、m は、0、1、2、3、4 もしくは 5 である)；

B- (CH₂)_q- (ここで、q は、0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である)；

B- (CH₂)_e-Z- (CH₂)_r- (ここで、Z は、-O-、-C (O)-、フェニレン、-N (R₈)- もしくは -S (O)_{0~2}- であり、e は、0、1、2、3、4 もしくは 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 である (ただし、e と r との合計は、0、1、2、3、4、5 もしくは 6 である))；

40

B- (C₂ ~ C₆ アルケニレン)-；

B- (C₄ ~ C₆ アルカジェニレン)-；

B- (CH₂)_t-Z- (C₂ ~ C₆ アルケニレン)- (ここで、Z は、上記のように定義され、そしてここで、t は、0、1、2 または 3 である (ただし、t とアルケニレン鎖における炭素原子との数の合計は、2、3、4、5 もしくは 6 である))；

B- (CH₂)_f-V- (CH₂)_g- (ここで、V は、C₃ ~ C₆ シクロアルキレンであり、f は、1、2、3、4 もしくは 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または

50

5である（ただし、fとgとの合計は、1、2、3、4、5もしくは6である））；

B－(CH₂)_t－V－(C₂～C₆アルケニレン)－、または

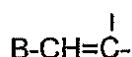
B－(C₂～C₆アルケニレン)－V－(CH₂)_t－（ここで、Vおよびtは、上記で定義されるとおりである（ただし、tとアルケニレン鎖における炭素原子の数の合計は、2、3、4、5もしくは6である））；

B－(CH₂)_a－Z－(CH₂)_b－V－(CH₂)_d－（ここで、ZおよびVは、上記で定義されるとおりであり、そして、a、bおよびdは、独立して0、1、2、3、4、5もしくは6である（ただし、a、bおよびdの合計は、0、1、2、3、4、5もしくは6である））；

またはT－(CH₂)_s－（ここで、Tは、3～6炭素原子のシクロアルキルであり、そしてsは、0、1、2、3、4、5もしくは6である）から選択され；あるいは 10

R₁ および R₄ は、一緒に基

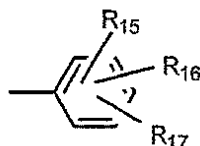
【化13】



を形成し；

Bは、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリールまたはW置換ヘテロアリール（ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニルからなる群から選択される）ならびに窒素含有ヘテロアリール、これらのN-酸化物、または 20

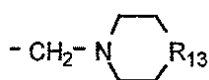
【化14】



から選択され；

Wは、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、（低級アルコキシイミノ）－低級アルキル、低級アルカンジオイル、低級アルキル、低級アルカンジオイル、アリルオキシ、－CF₃、－OCF₃、ベンジル、R₇－ベンジル、ベンジルオキシ、R₇－ベンジルオキシ、フェノキシ、R₇－フェノキシ、ジオキソラニル（dioxolanyl）、NO₂、－N(R₈)(R₉)、N(R₈)(R₉)低級アルキレンー、N(R₈)(R₉)－低級アルキレニルオキシ、OH、ハロゲン、－CN、－N₃、－NHC(O)OR₁₀、－NHC(O)R₁₀、R₁₁O₂SNH－、(R₁₁O₂S)₂N－、S(O)₂NH₂、－S(O)_{0～2}R₈、tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル、－C(O)R₁₂、－COOR₁₉、－CON(R₈)(R₉)、－CH=CHC(O)R₁₂、－低級アルキレンーC(O)R₁₂、R₁₀C(O)（低級アルキレニルオキシ）－、N(R₈)(R₉)C(O)（低級アルキレニルオキシ）－、および環炭素原子の置換のための 40

【化15】

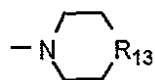


からなる群から独立して選択される1～3個の置換基であり、そして、

置換ヘテロアリール環窒素原子上の置換体は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、－C(O)OR₁₀、－C(O)R₁₀、OH、N(R₈)(R₉)－低級アルキレンー、N(R₈)(R₉)－低級アルキレニルオキシ、－S(O)₂NH₂、および 50

2-（トリメチルシリル）-エトキシメチルからなる群から選択される、置換基であり；
 R_7 が、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 OH 、およびハロゲンからなる群から独立して選択される1～3個の基であり；
 R_8 および R_9 が、 H または低級アルキルから独立して選択され；
 R_{10} が、低級アルキル、フェニル、 R_7 -フェニル、ベンジルまたは R_7 -ベンジルから選択され；
 R_{11} が、 OH 、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 -フェニルまたは R_7 -ベンジルから選択され；
 R_{12} が、 H 、 OH 、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、
 【化16】

10



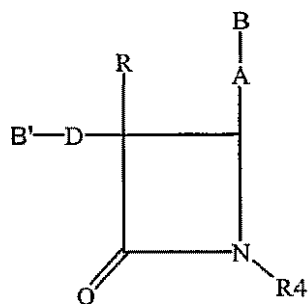
、 $-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 -フェニルから選択され；
 R_{13} が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ （低級アルキル） $-$ 、または $-NC(O)R_{19}$ から選択され；
 R_{15} 、 R_{16} および R_{17} が、 H および W について定義された基からなる群から独立して選択されるか；または R_{15} が、水素であり、そして R_{16} および R_{17} が、結合する隣接の炭素原子と一緒にあって、ジオキソラニル環を形成し；
 R_{19} が、 H 、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして
 R_{20} および R_{21} が、フェニル、 W 置換フェニル、ナフチル、 W 置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキソリル、ヘテロアリール、 W 置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、 W 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピル（ここで、ヘテロアリールは、上記で定義されるとおりである）からなる群から独立して選択される、
 組成物。

20

【請求項8】

請求項1に記載の組成物であって、ここで、前記少なくとも1つのステロール吸収インヒビターが、式（VIIA）もしくは（VII B）：

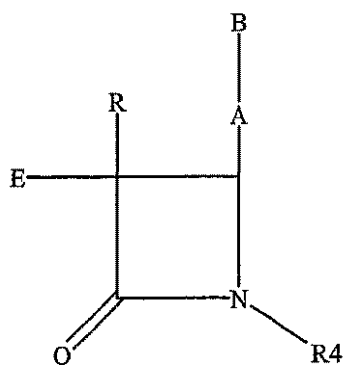
【化 1 7】



(VIIA)

10

および



(VIIB)

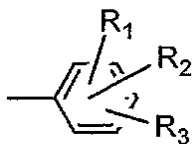
20

もしくはこれらの異性体、または式 (V I I A) もしくは式 (V I I B) の化合物もしくはこれらの異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (V I I A) もしくは式 (V I I B) の化合物もしくはこれらの異性体、塩もしくはその溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで、式 (V I I A) および式 (V I I B) において：

A は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、または $-(\text{CH}_2)_p-$ であり（ここで、p は、0、1 または 2 である）； 30

B は、

【化 1 8】

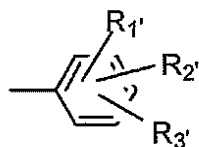


であり、

40

B' は、

【化 1 9】



であり、

D は、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ 、または $-(\text{CH}_2)_q-$ であり（ここで、m は、1、2、3 または 4 であり、そして q は、2、3 または 4 である）； 50

Eは、 $C_{10} \sim C_{20}$ のアルキルまたは $-C(O)-(C_9 \sim C_{19})-$ アルキルであり（ここで、該アルキルは直鎖もしくは分枝鎖であり、飽和もしくは1つ以上の二重結合を含む）であり；

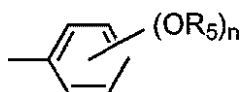
Rは、水素、 $C_1 \sim C_{15}$ アルキル（直鎖もしくは分枝鎖であり、飽和もしくは1つ以上の二重結合を含む）、または $B-(CH_2)_r-$ （ここで、rは、0、1、2または3である）であり；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 NO_2 、 NH_2 、OH、ハロゲン、低級アルキルアミノ、二低級アルキルアミノ、 $-NHC(O)OR_5$ 、 R_6O_2SNH- 、および $-S(O)_2NH_2$ からなる群から独立して選択され、

10

R_4 は、

【化20】



であり（ここで、nは、0、1、2または3である）；

R_5 は、低級アルキルであり；そして

R_6 は、OH、低級アルキル、フェニル、ベンジルまたは置換フェニル（ここで、置換基が、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 NO_2 、 NH_2 、OH、ハロゲン、低級アルキルアミノおよび二低級アルキルアミノからなる基から独立して選択される1～3の群である）である、

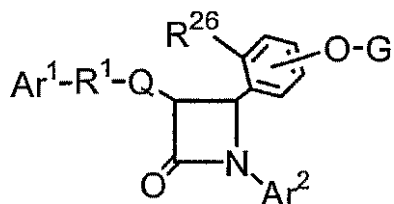
20

組成物。

【請求項9】

請求項1に記載の組成物であって、ここで前記少なくとも1つのステロール吸収インヒビターが、式(VIII)：

【化21】



30

(VIII)

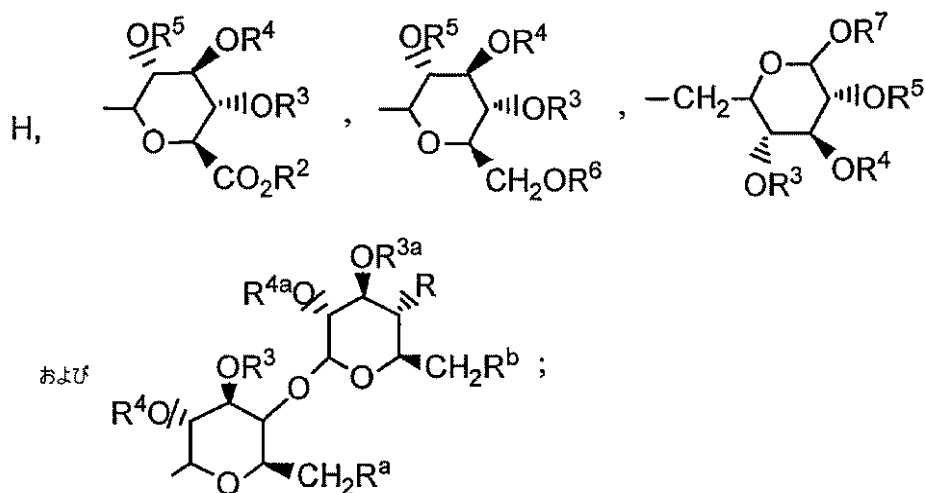
もしくはその異性体、または式(VIII)の化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式(VIII)の化合物もしくはその異性体、塩もしくはその溶媒和物のプロドラッグによって表され、ここで、上記の式(VIII)において、

40

R^{26} は、Hもしくは OG^1 であり；

Gおよび G^1 は、

【化 2 2】



10

からなる群から独立して選択され、（ただし、 $R^{2,6}$ が、HもしくはOHである場合、GはHでない）；

R、 R^a および R^b は、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシまたは $-W-R^{3,0}$ からなる群から独立して選択され；

20

Wは、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{3,1})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{3,1})-$ 、および $-O-C(S)-N(R^{3,1})-$ からなる群から独立して選択され；

R^2 および R^6 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリールおよびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-C(O)$ アリールからなる群から独立して選択され；

$R^{3,0}$ は、 $R^{3,2}$ 置換 T、 $R^{3,2}$ 置換 T- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{3,2}$ 置換 $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 $R^{3,2}$ 置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $R^{3,2}$ 置換 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、および $R^{3,2}$ 置換 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され；

30

$R^{3,1}$ は、Hおよび $(C_1 \sim C_4)$ アルキルからなる群から選択され；

Tは、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル (iosthiazoly l)、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群から選択され；

$R^{3,2}$ は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルファニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N((C_1 \sim C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、およびピロリジニルカルボニルからなる群から独立して選択される1～3個の置換体から独立して選択されるか；または $R^{3,2}$ は、共有結合であり、そして $R^{3,1}$ 、これが結合している窒素および $R^{3,2}$ は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシカルボニル置換ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチルピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基を形成し；

40

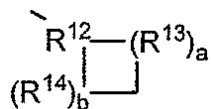
Ar^1 は、アリールまたは $R^{1,0}$ 置換アリールであり；

Ar^2 は、アリールまたは $R^{1,1}$ 置換アリールであり；

Qは、結合であるか、またはアゼチジノンの3位環炭素と一緒にあって、スピロ基

50

【化 2 3】



を形成し；そして

R^1 は、以下：

—(CH₂)_q—（ここで、q は、2～6 である（ただし、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた、0 または 1 であり得る））；

—(CH₂)_e—E—(CH₂)_r—（ここで、E は、—O—、—C(O)—、フェニレン、—NR^{2 2}—、または—S(O)_{0～2}—であり、e は 0～5 であり、そして r は 0～5 である（ただし、e と r との合計は、1～6 である））；

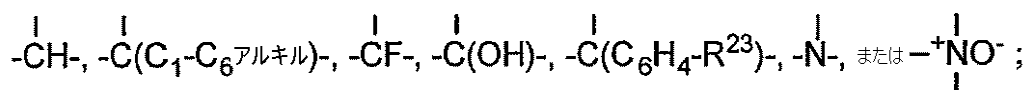
—(C₂～C₆) アルケニレン—；および

—(CH₂)_f—V—(CH₂)_g—（ここで、V は、C₃～C₆ シクロアルキレンであり、f は 1～5 であり、そして g は 0～5 である（ただし f と g との合計は 1～6 である））；

からなる群から選択され；

$R^{1 2}$ は、

【化 2 4】



であり；

$R^{1 3}$ および $R^{1 4}$ は、—CH₂—、—CH(C₁～C₆ アルキル)—、C(ジ(C₁～C₆) アルキル)、—CH=CH—および—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—からなる群から独立して選択されるか；または $R^{1 2}$ は隣接する $R^{1 3}$ と一緒になってか、もしくは $R^{1 2}$ は隣接する $R^{1 4}$ と一緒になって、—CH=CH—基または—CH=C(C₁～C₆ アルキル)—基を形成し；

a および b は、独立して 0、1、2 または 3 であり（ただし両方ともが 0 ではない）；

ただし、 $R^{1 3}$ が、—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、a は 1 であり；

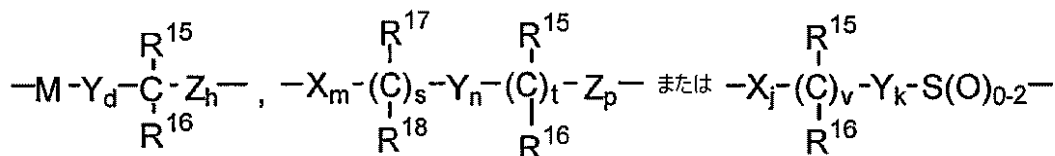
ただし、 $R^{1 4}$ が、—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、b は 1 であり；

ただし、a が 2 または 3 である場合、 $R^{1 3}$ は同じであっても、異なってもよく；そして

ただし、b が 2 または 3 である場合、 $R^{1 4}$ は同じであっても、異なってもよく；

そして Q が結合である場合、 R^1 はまた、

【化 2 5】



であり得；

M は、—O—、—S—、—S(O)—、または—S(O)₂—であり；

X、Y および Z は、—CH₂—、—CH(C₁～C₆) アルキル—および—C—(ジ(C₁～C₆) アルキル) からなる群から独立して選択され；

$R^{1 0}$ および $R^{1 1}$ は、(C₁～C₆) アルキル、—OR^{1 9}、—O(CO)R^{1 9}、—O(CO)OR^{2 1}、—O(CH₂)_{1～5}OR^{1 9}、—O(CO)NR^{1 9}R^{2 0}、—NR^{1 9}R^{2 0}、—NR^{1 9}(CO)R^{2 0}、—NR^{1 9}(CO)OR^{2 1}、—NR^{1 9}

(CO)NR²⁰R²⁵、-NR¹⁹SO₂R²¹、-COOR¹⁹、-CONR¹⁹R²⁰、-COR¹⁹、-SO₂NR¹⁹R²⁰、S(O)_{0~2}R²¹、-O(CH₂)_{1~10}-COOR¹⁹、-O(CH₂)_{1~10}CONR¹⁹R²⁰、-(C₁~C₆アルキレン)-COOR¹⁹、-CH=CH-COOR¹⁹、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群から独立して選択される1~3個の置換基からなる群から独立して選択され；

R¹⁵ および R¹⁷ は、-OR¹⁹、-O(CO)R¹⁹、-O(CO)OR²¹ および -O(CO)NR¹⁹R²⁰ からなる群から独立して選択され；

R¹⁶ および R¹⁸ は、H、(C₁~C₆)アルキルおよびアリールからなる群から独立して選択されるか；または R¹⁵ および R¹⁶ が、一緒に=Oであるか、または R¹⁷ および R¹⁸ が、一緒に=Oであり； 10

dは1、2、または3であり；

hは0、1、2、3または4であり；

sは0または1であり；tは0または1であり；m、nおよびpは、独立して0~4であり；

ただし、sおよびtの少なくとも1つが1である場合、m、n、p、sおよびtの合計は1~6であり；

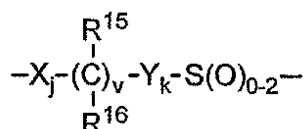
ただし、pが0であり、そしてtが1である場合、m、sおよびnの合計は1~5であり；そしてただし、pが0であり、そして、sが1である場合、m、tおよびnの合計は1~5であり； 20

vは0または1であり；

jおよびkは、独立して1~5であり（ただし、j、kおよびvの合計は、1~5である）；

そしてQが結合であり、かつR¹が、

【化26】



30

である場合、Ar¹はまた、ピリジル、イソキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R¹⁹ および R²⁰ は、H、(C₁~C₆)アルキル、アリールおよびアリール置換(C₁~C₆)アルキルからなる群から独立して選択され；

R²¹ は、(C₁~C₆)アルキル、アリール、またはR²⁴置換アリールであり；

R²² は、H、(C₁~C₆)アルキル、アリール(C₁~C₆)アルキル、-C(O)R¹⁹または-COOR¹⁹であり；

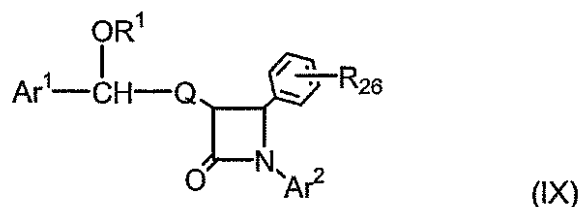
R²³ および R²⁴ は、独立してH、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、-COOH、NO₂、-NR¹⁹R²⁰、-OHおよびハロゲノからなる群から独立して選択される1~3個の基であり；そして 40

R²⁵ は、H、-OHまたは(C₁~C₆)アルコキシである、組成物。

【請求項10】

請求項1に記載の組成物であって、式(IX)：

【化 2 7】



によって示される少なくとも 1 つの前記ステロール吸収インヒビターもしくはその異性体、または式 (IX) の該化合物もしくはその異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (IX) の該化合物もしくはその該異性体、塩もしくは溶媒和物のプロ

10

ドラッグであって、上記式 (IX) において、

R^{2 6} が、以下：

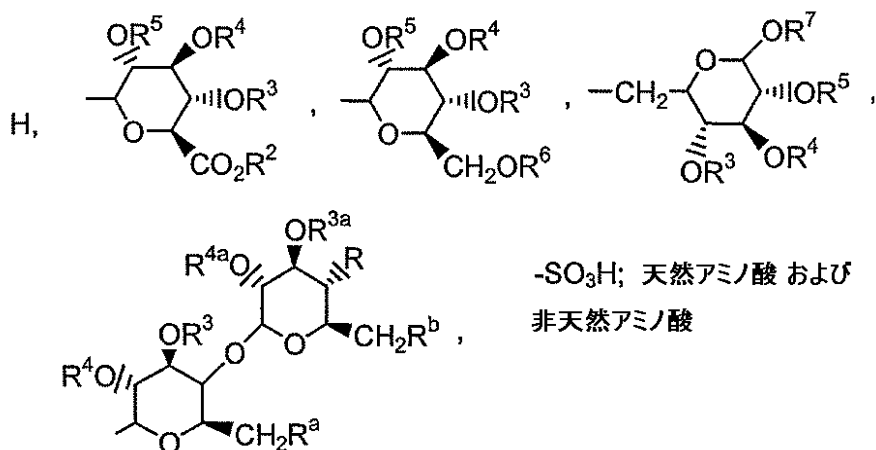
- a) OH；
- b) OCH₃；
- c) フッ素および
- d) 塩素

からなる群より選択され、

R¹ が、以下：

【化 2 8】

20



30

からなる群より選択され、

R、R^a および R^b が、独立して、H、-OH、ハロゲン、-NH₂、アジド、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) - アルコキシおよび -W-R^{3 0} からなる群より選択され；

W が、独立して、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-O-C(O)-N(R^{3 1})-、-NH-C(O)-N(R^{3 1})- および -O-C(S)-N(R^{3 1})- からなる群より選択され；

40

R² および R⁶ が、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、アリールおよびアリール (C₁ - C₆) アルキルからなる群より選択され；

R³、R⁴、R⁵、R⁷、R^{3 a} および R^{4 a} が、独立して、H、(C₁ - C₆) アルキル、アリール (C₁ - C₆) アルキル、-C(O) (C₁ - C₆) アルキルおよび -C(O) アリールからなる群より選択され；

R^{3 0} が、独立して、R^{3 2} - 置換 T、R^{3 2} - 置換 -T- (C₁ - C₆) アルキル、R^{3 2} - 置換 - (C₂ - C₄) アルケニル、R^{3 2} - 置換 - (C₁ - C₆) アルキル、R^{3 2} - 置換 - (C₃ - C₇) シクロアルキルおよび R^{3 2} - 置換 - (C₃ - C₇) シクロアルキル (C₁ - C₆) アルキルからなる群より選択され；

R^{3 1} が、独立して、H および (C₁ - C₄) アルキルからなる群より選択され；

50

Tが、独立して、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジルからなる群より選択され；

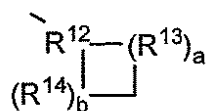
$R^{3\ 2}$ が、独立して、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルファニル、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_4)$ アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N((C_1 - C_4)$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 - C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群より選択される、1～3個の置換基から独立して選択され；あるいは $R^{3\ 2}$ が、共有結合および $R^{3\ 1}$ であり、 $R^{3\ 1}$ が結合される窒素および $R^{3\ 2}$ は、ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペラジニル、インドリニルもしくはモルホリニル基、または $(C_1 - C_4)$ アルコキシカルボニル-置換ピロリジニル、ピペリジニル、N-メチルピペラジニル、インドリニルもしくはモルホリニル基を形成し；

Ar^1 は、アリール、 $R^{1\ 0}$ -置換アリール；ピリジル、イソキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり；

Ar^2 が、アリールまたは $R^{1\ 1}$ -置換アリールであり；

Qが、 $-(CH_2)_q-$ (q は2～6である)であるか、または前記アゼチジノンの前記3-位の環炭素と共に、前記スピロ基；

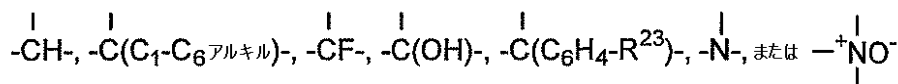
【化29】



を形成し；

$R^{1\ 2}$ が、以下：

【化30】



であり；

$R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ が、独立して、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(ジ-(C_1 - C_6)$ アルキル)、 $-CH=CH-$ および $-C(C_1 - C_6)$ アルキル) $=CH-$ から選択されるか；または $R^{1\ 2}$ は隣接する $R^{1\ 3}$ と一緒になってか、もしくは $R^{1\ 2}$ が隣接する $R^{1\ 4}$ と一緒になって、 $-CH=CH-$ もしくは $-CH=C(C_1 - C_6)$ アルキル)-基を形成し；

aおよびbが、独立して、0, 1, 2または3であり、aおよびbの両方が0でなく； $R^{1\ 3}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 - C_6)$ アルキル) $=CH-$ である場合、aは1であり； $R^{1\ 4}$ が $-CH=CH-$ または $-C(C_1 - C_6)$ アルキル) $=CH-$ である場合、bは1であり；aが2または3である場合、該 $R^{1\ 3}$ は同一または異なり得る；そしてbが2または3である場合、該 $R^{1\ 4}$ は同一または異なり得る；

$R^{1\ 0}$ および $R^{1\ 1}$ が、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)R^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1-5}OR^{1\ 9}$ 、 $-O(CO)NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)R^{2\ 0}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)OR^{2\ 1}$ 、 $-NR^{1\ 9}(CO)NR^{2\ 0}R^{2\ 5}$ 、 $-NR^{1\ 9}SO_2R^{2\ 1}$ 、 $-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-COR^{1\ 9}$ 、 $-SO_2NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{2\ 1}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{1\ 9}$ 、 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキレン) $-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CH=CH-COOR^{1\ 9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される、1～3個の置換基からなる群よ

10

20

30

40

50

り独立して選択され；

$R^{1\ 9}$ および $R^{2\ 0}$ が、独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールおよびアリール置換 $(C_1 - C_6)$ アルキルからなる群より選択され；

$R^{2\ 1}$ が、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリールまたは $R^{2\ 4}$ - 置換アリールであり；

$R^{2\ 2}$ が、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-C(O)$

$R^{1\ 9}$ または $-COOR^{1\ 9}$ であり；

$R^{2\ 3}$ および $R^{2\ 4}$ が、独立して、 H 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{1\ 9}R^{2\ 0}$ 、 $-OH$ およびハロゲノからなる群より選択される、1～3個の独立した基であり；そして

$R^{2\ 5}$ が、 H 、 $-OH$ または $(C_1 - C_6)$ アルコキシである、

10

組成物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の組成物であって、血管状態を処置するための少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、チャンネルブロッカー、アドレナリンブロッカー、アドレナリン興奮薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) インヒビター、抗高血圧症薬剤、アンギオテンシン II レセプターアンタゴニスト、抗狭心症薬剤、冠状血管拡張薬、利尿薬およびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 12】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、アドレナリンブロッカーである、請求項 11 に記載の組成物。

20

【請求項 13】

請求項 12 に記載の組成物であって、前記アドレナリンブロッカーが、塩酸フェンスピリド、塩酸ラベタロール、プロロキササン、塩酸アルフゾシンおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、 α -レセプターインヒビターである、組成物。

【請求項 14】

請求項 12 に記載の組成物であって、前記アドレナリンブロッカーが、アセブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸アルプレノロール、アテノロール、塩酸ブノロール、塩酸カルテオロール、塩酸セリプロロール、塩酸セタモロール、塩酸シクロプロロール、塩酸デクスプロプラノロール、塩酸ジアセトロール、塩酸ジレバロール、塩酸エスモロール、塩酸エクサプロロール、硫酸フレストロール、塩酸ラベタロール、塩酸レボベータキソロール、塩酸レボブノロール、塩酸メタロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、硫酸パマトロール、硫酸ペンブトロール、プラクトロール、塩酸プロプラノロール、塩酸ソタロール、チモロール、マレイン酸チモロール、塩酸チプレノロール、トラモロール、ピソプロロール、フマル酸ピソプロロール、ネビボロールおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、 β -レセプターインヒビターである、組成物。

30

【請求項 15】

請求項 12 に記載の組成物であって、前記アドレナリンブロッカーが、ブレチリウムトシレート、ジヒドロエルゴタミンメシレート、フェントラミンメシレート、酒石酸ソリペルチン、塩酸ゾレルチン、カルベジロール、塩酸ラベタロールおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

40

【請求項 16】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、カルシウムチャンネルブロッカーである、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の組成物であって、前記カルシウムチャンネルブロッカーが、マレイン酸クレンチアゼム、アムロジピンベシレート、イスラジピン、ニモジピン、フェロジピン、ニルバジピン、ニフェジピン、塩酸テルジピン、塩酸ジルチアゼム、ベルフォスジル、塩酸ベラパミル、フォステジルおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 18】

50

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、アンギオテンシン変換酵素（ACE）インヒビターである、請求項11に記載の組成物。

【請求項19】

請求項18に記載の組成物であって、前記アンギオテンシン変換酵素インヒビターが、塩酸ベナゼプリル、ベナゼプリラート、カプトプリル、塩酸デラプリル、フォシノプリルナトリウム、リベンザプリル、塩酸モエキシプリル、ペントプリル、ペリンドプリル、塩酸キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、塩酸スピラプリル、スピラプリラート、テプロチド、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル、ゾフェノプリルカルシウム、ペリンドプリルエルブミンおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項20】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、アドレナリン興奮薬である、請求項11に記載の組成物。

【請求項21】

請求項20に記載の組成物であって、前記アドレナリン興奮薬が、クロロチアジドおよびメチルドパの組合わせ産物、メチルドパヒドロクロロチアジドおよびメチルドパ、塩酸クロニジン、クロニジンの組合わせ産物、クロルタリドンおよび塩酸クロニジン、塩酸グアンファシンの該組合わせ産物、ならびにそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項22】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、抗高血圧症薬剤である、請求項11に記載の組成物。

【請求項23】

請求項22に記載の組成物であって、前記抗高血圧症薬剤が、アルチアジド、ベンズチアジド、カプトプリル、カルベジロール、クロロチアジドナトリウム、塩酸クロニジン、シクロチアジド、塩酸デラプリル、塩酸ジレバロール、ドキサゾシンメシレート、フォシノプリルナトリウム、塩酸グアンファシン、メチルドパ、コハク酸メトプロロール、塩酸モエキシプリル、マレイン酸モナテピル、塩酸ペランセリン、塩酸フェノキシベンザミン、塩酸プラゾシン、ピリミドロール、塩酸キナプリル、キナプリラート、ラミプリル、塩酸テラゾシン、カンデサルタン、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタン、アムロジピンベシレート、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベバントロールおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項24】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストである、請求項11に記載の組成物。

【請求項25】

前記アンギオテンシンIIレセプターアンタゴニストが、カンデサルタン、イルベサルタン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、テルミサルタンおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、請求項24に記載の組成物。

【請求項26】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、抗狭心症薬剤である、請求項11に記載の組成物。

【請求項27】

請求項26に記載の組成物であって、前記抗狭心症薬剤が、アムロジピンベシレート、マレイン酸アムロジピン、塩酸ベタキソロール、塩酸ベバントロール、塩酸ブトプロジン、カルベジロール、マレイン酸シネパゼット、コハク酸メトプロロール、モルシドミン、マレイン酸モナテピル、ピリミドロール、塩酸ラノラジン、トシフェン、塩酸ベラパミルおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項28】

少なくとも1つの前記心臓血管薬剤が、冠状血管拡張薬である、請求項11に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 29】

請求項 28 に記載の組成物であって、前記冠状血管拡張薬が、フォステジル、塩酸アザクロルジン、塩酸クロモナール、クロニトレート、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモール、ドロプレニラミン、エリスリチルテトラニトレート、イソソルビドジニトレート、イソソルビドモノニトレート、リドフラジン、塩酸ミオフラジン、ミキシジン、モルシドミン、ニコランジル、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトログリセリン、塩酸オクスプレノロール、ペントリニトロール、マレイン酸ペルヘキシリン、プレニラミン、プロパチルニトレート、塩酸テロジリン、トラモロール、ベラパミルおよびそれらの組合わせからなる群より選択される、組成物。

【請求項 30】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、利尿薬である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 31】

請求項 30 に記載の組成物であって、前記利尿薬が、ヒドロクロロチアジドおよびスピロラク톤の組合わせ産物、ならびにヒドロクロロチアジドおよびトリウムテレンの組合わせ産物、からなる群より選択される、組成物。

【請求項 32】

少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、塩酸ラベタロールである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の組成物であって、血管状態を処置するための少なくとも 1 つの前記心臓血管薬剤が、1 日あたり約 50 ～ 約 3000 ミリグラムまでの範囲の量の心臓血管薬剤を哺乳動物に対して投与される、組成物。

【請求項 34】

請求項 1 に記載の組成物であって、少なくとも 1 つの前記ステロール吸収インヒビターが、1 日あたり約 0.1 ～ 約 1000 ミリグラムまでの範囲の量のステロール吸収インヒビターを哺乳動物に対して投与される、組成物。

【請求項 35】

少なくとも 1 つのコレステロール生合成インヒビターをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 36】

少なくとも 1 つの前記コレステロール生合成インヒビターが、少なくとも 1 つの HMG CoA レダクターゼインヒビターを含有する、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

請求項 36 に記載の組成物であって、少なくとも 1 つの前記 HMG CoA レダクターゼインヒビターが、ロバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン、セリバスタチンおよびそれらの混合物を含有する、組成物。

【請求項 38】

少なくとも 1 つの前記 HMG CoA レダクターゼインヒビターが、シンバスタチンを含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

少なくとも 1 つの胆汁酸金属イオン封鎖剤をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 40】

少なくとも 1 つのアシル CoA : コレステロール O - アシルトランスフェラーゼインヒビターをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 41】

プロブコールまたはその誘導体をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 42】

少なくとも 1 つの低比重リポタンパク質レセプターアクチベーターをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 4 3】

少なくとも 1 つの ω 3 脂肪酸をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

少なくとも 1 つの天然水溶性繊維をさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

少なくとも 1 つの抗酸化薬またはビタミンをさらに含有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

哺乳動物の血管状態、肥満症、糖尿病もしくは血漿中のステロールの濃度低下の処置または予防のための薬学的組成物であって、該組成物が、請求項 1 に記載の組成物の治療的有効量および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

10

【請求項 4 7】

哺乳動物の血管状態、糖尿病、肥満症もしくは血漿中のステロールの濃度低下を処置または予防するための方法であって、該方法が、このような処置を必要とする哺乳動物に対して：

(a) 有効量の少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターもしくはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは少なくとも 1 つの該ステロール吸収インヒビターもしくはその塩またはそれらの溶媒和物のプロドラッグ；および

(b) 該ステロール吸収インヒビターと異なる、有効量の少なくとも 1 つの心臓血管薬剤、

を投与する工程を包含する、方法。

20

【請求項 4 8】

前記血管状態が高脂質血症である、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

治療的組合せであって、該組合せが、以下：

(a) 第 1 の量の、少なくとも 1 つのステロール吸収インヒビターもしくはそれらの薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは少なくとも 1 つの該ステロール吸収インヒビターもしくはその塩またはそれらの溶媒和物のプロドラッグ；および

(b) 少なくとも 1 つの該ステロール吸収インヒビターと異なる、第 2 の量の少なくとも 1 つの心臓血管薬剤、

を含有し、該第 1 の量および該第 2 の量が、血管状態、肥満症、糖尿病もしくは哺乳動物の血漿中のステロールの濃度低下の処置または予防のための治療的有効量を共に含有する、治療的組合せ。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、それぞれが本明細書中に参照として援用されている、2001年9月21日に出願された米国仮出願識別番号60/323,842、2001年1月26日に出願された米国仮出願識別番号60/264,396、2001年1月26日に出願された米国仮出願識別番号60/264,600、および2001年1月26日に出願された米国仮出願識別番号60/264,275の優先権の利益を主張する。

40

【0002】

(発明の分野)

本発明は、哺乳動物におけるアテローム硬化症、冠状動脈疾患、および他の血管状態を処置するための方法、組成物、および特定の心臓血管系薬剤およびステロール吸収インヒビターを含む治療的組合せに関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

血管疾患は、細動脈および大動脈ならびに細静脈および大静脈、ならびに血流を含む、血

50

管の全ての障害を広範に含む用語である。血管疾患の最も一般的な形態は、動脈硬化（動脈壁の肥厚および硬化に関連する状態）である。大血管の動脈硬化は、アテローム硬化症と呼ばれる。アテローム硬化症は、血管障害（例えば、冠状動脈疾患、大動脈瘤、下肢の動脈疾患および脳血管疾患）における優性な基礎的要素である。

【0004】

動脈硬化に対する1つの主要な危険因子は、高血清コレステロールである。225～250 mg/dlを越える総コレステロールレベルは、血管疾患（特に冠状動脈性心疾患）の危険性の顕著な上昇と相関する。

【0005】

コレステロールエステルは、アテローム硬化性病変および動脈壁細胞でのコレステロールの主要な貯蔵形態の主要な構成成分である。コレステロールエステルの形成はまた、食餌性コレステロールの腸吸収での工程である。従って、コレステロールエステル形成の阻害および血清コレステロールの減少は、アテローム硬化性病変形成の進行を阻害し得、コレステロールエステルの動脈壁での蓄積を減少させ得、そして、食餌性コレステロールの腸吸収をブロックし得る。

10

【0006】

哺乳動物および動物での全身コレステロールのホメオスタシスの調節は、食餌性コレステロールの調節、ならびにコレステロールの生合成、胆汁酸の生合成、およびコレステロールを含む血漿リポタンパク質の異化作用の調節に関与する。肝臓は、コレステロールの生合成および異化作用を担う主要な器官であり、そしてこの理由に起因して、血漿コレステロールレベルの主要な決定因子である。肝臓は、非常に低密度のリポタンパク質（VLDL）の合成および分泌部位であり、後にこのVLDLは循環中に低密度リポタンパク質（LDL）に代謝される。LDLは、血漿中での主要なコレステロール輸送リポタンパク質であり、そしてそれらの濃度の増加は、増加したアテローム硬化症に相関する。コレステロールの腸吸収が減少した場合、どんな手段を用いても、より少ないコレステロールは、肝臓に送達される。この作用の結果は、肝臓のリポタンパク質（VLDL）の産生の減少および主にLDLとしての血漿コレステロールの肝臓クリアランスの増加である。従って、コレステロールの腸吸収の阻害の正味の効果は、血漿コレステロールレベルの減少である。

20

【0007】

米国特許第5,767,115号、同第5,624,920号、同第5,668,990号、同第5,656,624号および同第5,688,787号は、それぞれ、コレステロールの低下および／または哺乳動物の動脈壁でのコレステロールを含む病変形成の阻害に有用な、水酸基で置換されたアゼチジノン（azetidione）化合物、および置換β-ラクタム化合物を開示している。米国特許第5,846,966号および同第5,661,145号は、それぞれ、アテローム硬化症の予防または処置ならびに血漿コレステロールレベルの減少のための、HMG CoA還元酵素インヒビターと組み合わせた、水酸基で置換されたアゼチジノン（azetidione）化合物または置換されたβ-ラクタム化合物を開示している。

30

【0008】

PCT特許出願番号WO 00/38725は、フィブリン酸（fibrin acid）誘導体、ニコチン酸誘導体、ミクロソームのトリグリセリド輸送タンパク質インヒビター、コレステロール吸収アンタゴニスト、フィトステロール、スタノール（stanol）、抗高血圧薬または胆汁酸金属イオン封鎖剤（sequesterant）と組み合わせて、回腸胆汁酸輸送インヒビターまたはコレステロールエステル輸送タンパク質インヒビターを含む、心臓血管治療的組合せを開示する。

40

【0009】

米国特許第5,698,527号は、コレステロール吸収インヒビターとして二糖類で置換されたエルゴスタノン（ergostanone）誘導体を開示し、この誘導体は、単独または特定の他のコレステロール低下剤と組み合わせて使用され、高コレステロール血

50

症および関連障害の処置に有用である。

【0010】

他の血管状態は、しばしば、アテローム硬化症に相関するコレステロールレベルと共存する。これらの状態としては、高血圧、狭心症および／または不整脈が挙げられ得る。例えば、男性と女性との両者における、アテローム硬化症、心臓血管疾患および脳血管疾患に対する危険因子としての血圧上昇の関連性は、多数の疫学的研究において、明らかにされている。

【0011】

心臓血管薬剤（例えば、カルシウムチャネル遮断薬を含む）を用いた血圧低下の臨床試験は、初期のアテローム硬化性病変の処置において有益な効果を示している（例えば、L i c h t i e n、P. R. ら：L a n c e t、335：1109-1113（1990）およびW a t e r s、D. ら、C i r c u l a t i o n 82：1940-1953（1990）を参照のこと）。S c o t t（PCT特許出願番号WO 99/11260）は、アテローム硬化症および他の血管疾患の危険性の症状の処置に対する、HMG CoA還元酵素インヒビターの抗高血圧薬との併用を記載している。さらに、E g o n ら（PCT特許出願番号 WO 96/40255）は、心臓血管疾患の処置に対する、抗高血圧薬（エプレレノン（e p l e r e n o n e））とアンギオテンシンIIアンタゴニストとの併用療法を記載している。

10

【0012】

血管疾患の処置における最近の改善にも関わらず、アテローム硬化症、他の血管疾患および血管疾患（例えば、高血圧、アテローム硬化症および高脂血症）に関連する状態に対する改良された組成物ならびに処置について、当該分野での必要性が残っている。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0013】

（発明の要旨）

1つの実施形態において、本発明は、以下：

（a）少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ；および（b）血管状態、糖尿病、肥満症の処置、および／または哺乳動物の血漿中のステロール濃度の低下のための、少なくとも1つのステロール吸収インヒビターとは異なる、少なくとも1つの心臓血管薬剤、を含む組成物を提供する。

30

【0014】

以下：（a）少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグの第一の量；および（b）哺乳動物における血管状態を処置するための、少なくとも1つのステロール吸収インヒビターとは異なる、少なくとも1つの心臓血管薬剤の第二の量、を含む治療的組合せがまた、提供され、ここで第一の量と第二の量とは共に、血管状態、糖尿病、肥満症の処置または予防、および／あるいは哺乳動物の血漿中のステロール濃度の低下のための、治療有効量を含む。

40

【0015】

血管状態、肥満症、糖尿病の処置または予防、および／あるいは哺乳動物の血漿中のステロール濃度の低下のための、治療有効量の上記組成物または治療的組合せおよび薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物もまた、提供される。

【0016】

このような処置を必要とする哺乳動物に、有効量の上記組成物または治療的組合せ物を投与する工程を包含する、血管状態、肥満症、糖尿病の処置または予防、あるいは哺乳動物の血漿中のステロール濃度の低下の方法もまた、提供される。

50

【0017】

作業実施例中以外、または別に指示される場合、構成成分の含量、反応条件を表わし、そして後の明細書および特許請求の範囲において使用される全ての数は、用語「約」によって、全ての例において修飾されることが理解されるべきである。

【0018】

(詳細な説明)

1つの実施形態において、本発明は、組成物、薬学的組成物、治療的組合せ、キットならびに、(a)少なくとも1つ(1つ以上)のステロール吸収インヒビター(例えば、置換アゼチジノステロール吸収インヒビターまたは置換 β -ラクタムステロール吸収インヒビター(詳細は以下に考察される)が挙げられるが、これらに限定されない)、またはその薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは少なくとも1つのステロール吸収インヒビターまたはその塩もしくは溶媒和物のプロドラッグ;および(b)ステロール吸収インヒビター(構成成分(a))とは異なる、少なくとも1つ(1つ以上)の心臓血管薬剤を含むこれらを用いる処置の方法に関する。

10

【0019】

本発明の組成物及び治療的組合せは、このような処置を必要とする哺乳動物に、血管状態(例えば、アテローム硬化症、高脂血症(高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症(sitosterolemia))が挙げられるが、これらに限定されない)、高血圧、血管炎症、狭心症、不整脈、発作、および糖尿病、肥満症を処置するため、ならびに/または血漿中のステロールレベルを低下させるための、治療有効量で投与され得る。この組成物および処置は、身体内での作用部位(例えば、哺乳動物またはヒトの血漿、肝臓または小腸内)とのこれらの化合物の接触を生ずる、任意の適切な方法により投与され得る。

20

【0020】

本発明の血管状態、肥満症または糖尿病を処置するため、および/または血漿中のステロールのレベルを減少させるために使用され得る「心臓血管薬剤」は、本明細書中で使用される場合、異なったクラス(カルシウムチャネル遮断薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)インヒビター、アンギオテンシン-Iレセプターアンタゴニスト、利尿剤、アドレナリン作用性遮断薬(β -アドレナリン作用性レセプター遮断薬および α -アドレナリン作用性レセプター遮断薬を含む)、アドレナリン作用性刺激薬、冠動脈血管拡張薬、抗高血圧薬、利尿剤、抗狭心症薬およびそれらの組み合わせを含む)メンバーである。句「心臓血管薬剤」は、本明細書中で使用される場合、HMG CoA還元酵素インヒビターを含まない。上記に定義されるように、心臓血管薬剤は、以下で考察されるステロール吸収インヒビターと化学的または構造的に異なる。例えば、それらは、以下で考察されるステロール吸収インヒビターと比べて、1つ以上の異なる原子を含み、異なる原子の配列または異なる1つ以上の数の原子を有する。

30

【0021】

有用な「アドレナリン作用性遮断薬」は、 β -レセプターインヒビターおよび/または α -レセプターインヒビターである化合物を含む。 β -レセプターインヒビターであるアドレナリン作用性遮断薬は、高血圧、狭心症、および心臓不整脈におけるカテコールアミンの心臓血管効果と拮抗する薬物のクラスを含む。 β -アドレナリン作用性レセプター遮断薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない: プノロール塩酸塩(1(2H)-ナフタレノン、5-[3-(1,1-ジメチルエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジヒドロ-, 塩酸塩, CAS RN 31969-05-8 (Park-Davisから入手可能)); アセブトロール(±N-[3-アセチル-4-[2-ヒドロキシ-3-[(1メチルエチル)アミノ]プロポキシ]フェニル]-ブタンアミド、または(±)-3'-アセチル-4'-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]ブチラニリド(butyranilide)); アセブトロール塩酸塩(例えば、N-[3-アセチル-4-[2-ヒドロキシ-3-[1-メチル-エチル(ethyl)アミノ]プロポキシ]フェニル]-, 一塩酸塩(monohydroco

40

50

chloride), (±; -3'-アセチル-4'-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]ブチラニリド 一塩酸塩 (例えば、Wyeth-Ayerst から入手可能な S E C T R A L (登録商標) カプセル剤)); アルプレノロール塩酸塩 (2-プロパノール, 1-[(1-メチルエチル) アミノ] -3-[2-(2-プロペニル) フェノキシ] -, 塩酸塩、C A S R N 13707-88-5 (オランダ国特許出願番号第6, 605, 692号を参照のこと)); アテノロール (例えば、ベンゼンアセトアミド 4-[2'-ヒドロキシ-3'-[(1-メチルエチル) アミノ] プロポキシ] - (例えば、AstraZeneca から入手可能な T E N O R M I N (登録商標) I. V. (静脈内注射))); カルテオロール塩酸塩 (例えば、5-[3-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キノリノン-塩酸塩 (例えば、Abbott から入手可能な C a r t r o l (登録商標) F i l m t a b (登録商標) 錠剤)); セリプロロール塩酸塩 (3-[3-アセチル-4-[3-(tert-ブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシル] フェニル] -1, 1-ジエチル尿素-塩酸塩、C A S R N 57470-78-7、また米国特許第4, 034, 009号も参照のこと); セタモロール塩酸塩 (アセトアミド, 2-[2-[3-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -2-ヒドロキシプロポキシ] -フェノキシ] -N-メチル-, 一塩酸塩、C A S R N 77590-95-5、また、米国特許第4, 059, 622号も参照のこと); ラベタロール塩酸塩 (例えば、5-[1-ヒドロキシ-2 [(1-メチル-3-フェニルプロピル) アミノ] エチル] サリチルアミド-塩酸塩 (例えば、Schering から入手可能な N O R M O D Y N E (登録商標) 錠剤 20); エスモロール塩酸塩 ((±)-メチル p-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ) プロポキシ] ヒドロシンナマートの塩酸塩 (例えば、Baxter から入手可能な B R E V I B L O C (登録商標) 注射); レボベタキソロール塩酸塩 (例えば、(S) -1-[p-[2-(シクロプロピルメトキシ) エチル] フェノキシ] -3-(イソプロピルアミノ)-2-プロパノール塩酸塩 (例えば、Alcon から入手可能な B E T A X O N^{T M} O p h t h a l m i c S u s p e n s i o n); レボブノロール塩酸塩 (例えば、(-)-5-[3-(tert-ブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ] -3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -ナフタレノン塩酸塩 (例えば、Allergan から入手可能な C C A P (登録商標) C o m p l i a n c e C a p を有する B E T A G A N (登録商標) L i q u i f i l m (登録商標))); ナドロール (例えば、1-(tert-ブチルアミノ)-3-[(5, 6, 7, 8-テトラヒドロシス-6, 7-ジヒドロキシ-1-ナフチル) オキシ] -2-プロパノール (例えば、Mylan から入手可能な N a d o l o l 錠剤); プラクトロール (アセトアミド, N-[4-[2-ヒドロキシ-3-[1-メチルエチル) アミノ] -プロポキシ] フェニル] -, C A S R N 6673-35-4、また米国特許第3, 408, 387号も参照のこと); プロプラノロール塩酸塩 (1-(イソプロピルアミノ)-3-(1-ナフチルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩 C A S R N 318-98-9); ソタロール塩酸塩 (例えば、d, I -N-[4-[1-ヒドロキシ-2-[(1-メチルエチル) アミノ] エチル] -フェニル] メタン-スルホンアミド-塩酸塩 (例えば、Berlex から入手可能な B E T A P A C E A F^{T M} 錠剤); チモロール (2-プロパノール, 1-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -3-[[4-4 (4-モルホリニル) -1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル] オキシ] -, 半水化物, (S) -, C A S R N 91524-16-2); チモロールマレアート (S) -1-[(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -3-[[4-(4-モルホリニル) -1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル] オキシ] -2-プロパノール (Z) -2-ブテンジオエート (butenedioate) (1:1) 塩、C A S R N 26921-17-5); ビソプロロール (2-プロパノール, 1-[4-[[2-(1-メチルエトキシ) エトキシ] -メチル] フェノキシル] -3-[(1-メチルエチル) アミノ] -, (±), C A S R N 66722-44-9); ビソプロロールフマル酸塩 (例えば、(±)-1-[4-[[2-(1-メチルエトキシ) エトキシ] メチル] フェノキシ] -3-[(1-メチルエチル) アミノ] -2-プロパノール (50

E) - 2-ブテンジオエート (2:1) (塩) (例えば、L e d e r l e C o n s u m e r から入手可能な Z E B E T A^{T M} 錠剤) ; n e b i v a l o l (2H-1-ベンゾピラン-2-メタノール, $\alpha\alpha'$ -[イミノビス(メチレン)]ビス[6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-, C A S R N 99200-09-6、また米国特許第4, 654, 362号も参照のこと) ; シクロプロロール (c i c l o p r o l o l) 塩酸塩 (例えば、2-プロパノール, 1-[4-[2-(シクロプロピルメトキシ)エトキシ]フェノキシ]-3-[1-メチルエチル)アミノ]-, 塩酸塩、A. A. S. R N 63686-79-3) ; およびデキスプロプラノロール塩酸塩 (2-プロパノール, 1-[1-メチルエチル)-アミノ]-3-(1-ナフタレニルオキシ)-塩酸塩 (C A S R N 13071-11-9) ; ジアセトロール塩酸塩 (アセトアミド, N-[3-アセチル-4-[2-ヒドロキシ-3[(1-メチル-エチル)アミノ]プロポキシ][フェニル]-, 一塩酸塩 C A S R N 69796-04-9) ; ジレバロール塩酸塩 (ベンズアミド, 2-ヒドロキシ-5-[1-ヒドロキシ-2-[1-メチル-3-フェニルプロピル)アミノ]エチル]-, 一塩酸塩、C A S R N 75659-08-4) ; エキサプロロール塩酸塩 (2-プロパノール, 1-(2-シクロヘキシルフェノキシ)-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-, 塩酸塩 C A S R N 59333-90-3) ; フレストロール硫酸塩 (安息香酸, 2-フルロー, 3-[[2-[アミノカルボニル)アミノ]-1-ジメチルエチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルエステル, (±)-硫酸塩 (1:1) (塩)、C A S R N 88844-73-9 ; メタロール (m e t a l o l) 塩酸塩 (メタンスルホンアミド, N-[4-[1-ヒドロキシ-2-(メチルアミノ)プロピル]フェニル]-, 一塩酸塩 C A S R N 7701-65-7) ; メトプロロール 2-プロパノール, 1-[4-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-3-[1-メチルエチル)アミノ]- ; C A S R N 37350-58-6) ; メトプロロール酒石酸塩 (例えば、2-プロパノール, 1-[4-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]- (例えば、N o v a r t i s から入手可能な L O P R E S S O R (登録商標))) ; パマトロール硫酸塩 (カルバミン酸, [2-[4-[2-ヒドロキシ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-プロポキシ]フェニル]-エチル]-, メチルエステル, (±)硫酸塩 (塩) (2:1)、C A S R N 59954-01-7) ; ペンブトロール硫酸塩 (2-プロパノール, 1-(2-シクロペンチルフェノキシ)-3-[1, 1-ジメチルエチル)アミノ] 1, (S)-, 硫酸塩 (2:1) (塩)、C A S R N 38363-32-5) ; プラクトロール (アセトアミド, N-[4-[2-ヒドロキシ-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-プロポキシ]フェニル]-, C A S R N 6673-35-4 ;) チプレノロール塩酸塩 (プロパノール, 1-[(1-メチルエチル)アミノ]-3-[2-(メチルチオ)-フェノキシ]-, 塩酸塩, (±)、C A S R N 39832-43-4) ; トラモロール (ベンズアミド, 4-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェノキシ)-プロピル]アミノ]エトキシ]-, C A S R N 38103-61-6) 。

【0022】

α -レセプターインヒビターであるアドレナリン作用性レセプターは、内因性のカテコールアミンによって誘導される血管収縮をブロックするように作用する。得られた低下した末梢抵抗は、低下した平均血圧を導く。この効果の重要性は、アンタゴニストが投与された時点での、交換神経性の調子の程度に依存している。

【0023】

α -レセプターインヒビターである、適切なアドレナリン作用性レセプターとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：フェンスピリド (f e n s p i r i d e) 塩酸塩 (これは、本明細書中に参考として援用される、米国特許第3, 399, 192号に開示されているように調製され得る) ; プロロキサン (p r o r o x a n) (C A S R N 33743-96-3) ; アルフゾシン塩酸塩 (C A S R N : 81403-68-1) ; および上記のようなラベタロール塩酸塩またはそれらの組み合わせ。

【0024】

本発明に使用され得る α レセプターインヒビター活性と β レセプターインヒビター活性とを有するアドレナリン作用性遮断薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：プレチリウムトシラート（CAS RN：61-75-6）；ジヒドロエルゴタミンメシラート（例えば、エルゴタマン（ergotaman）-3', 6', 18-トリオン（trione）9, -10-ジヒドロ-12'-ヒドロキシ-2'-メチル-5'-（フェニルメチル）-,（5'（ α ））-,モノメタンスルホネート（例えば、Novartisから入手可能なDHE 45（登録商標）注射））；カルベジロール（例えば、（±）-1-（カルバゾール-4-イルオキシ）-3-[[2-（ α -メトキシフェノキシ）エチル] アミノ]-2-プロパノール（例えば、SmithKline Beechamから入手可能なCOREG（登録商標）錠剤））；ラベタロール（例えば、5-[1-ヒドロキシ-2-[（1-メチル-3-フェニルプロピル）アミノ]エチル]サリチルアミド-塩酸塩（例えば、Scheringから入手可能なNORMODYNE（登録商標）錠剤））；プレチリウムトシラート（ベンゼンメタンアミニウム（aminium）, 2-プロモ-N-エチル-N, N-ジメチル-, 塩（4-メチルベンゼンスルホン酸を有する）（1:1）CAS RN 61-75-6）；フェントラミンメシラート（フェノール, 3-[[（4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル）メチル]（4-メチルフェニル）アミノ]-, 1-メタンスルホン酸塩（塩）CAS RN 65-28-1）；ソリペルチン（solyperetine）酒石酸塩（5H-1, 3-ジオキソロ[4, 5-f]インドール, 7-[2-[4-（2-メトキシフェニル）-1-ピペラジニル]エチル]-,（2R, 3R）-2, 3-ジヒドロキシブタンジオエート（1:1）CAS RN 5591-43-5）；ゾレルチン塩酸塩（ピペラジン, 1-フェニル-4-[2-（1H-テトラゾール-5-イル）エチル]-, 1-塩酸塩（8Cl, 9Cl）CAS RN 7241-94-3）。

【0025】

血管状態は、高血圧によって引き起こされ得るか、または悪化され得る。高血圧は、持続的に高い血圧として定義される。一般に、成人は、収縮期の血圧が持続的に140mmHgを上回る場合、または拡張期の血圧が90mmHgを上回る場合に、高血圧患者に分類される。心臓血管性の死亡率に対する長期的な危険性は、持続性の血圧と直接関連して増加する。本発明で使用され得る、適切な抗高血圧薬の例としては、以下が挙げられる：アルチアジド（althiazide）（2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド, 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-3-[（2-プロペニルチオ）メチル]-, 1, 1-ジオキシド CAS RN 5588-16-9）；ベンズチアジド（2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド, 6-クロロ-3-[[（フェニルメチル）チオ]メチル]-, 1, 1-ジオキシド CAS RN 91-33-8）；カプトプリル（captopril）（L-プロリン, 1-[（2S）-3-メルカプト-2-メチル-1-オキソプロピル]- CAS RN 62571-86-2）；カルベジロール（2-プロパノール, 1-（9H-カルバゾール-4-イルオキシ）-3-[[2-（2-メトキシフェノキシ）エチル]アミノ]- CAS RN 72956-09-3）、クロロチアジド（ナトリウム2-プロパノール, 1-（9H-カルバゾール-4-イルオキシ）-3-[[2-（2-メトキシフェノキシ）エチル]アミノ]- CAS RN 72956-09-3）；クロニジン塩酸塩（1H-イミダゾール-2-アミン, N-（2, 6-ジクロロフェニル）-4, 5-ジヒドロ-, 1-塩酸塩 CAS RN 4205-91-8）；シクロチアジド（2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-, 1, 1-ジオキシド CAS RN 2259-96-3）；デラプリル塩酸塩（2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-, 1, 1-ジオキシド CAS RN 2259-96-3）；ジレバロール塩酸塩（2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド, 3-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-, 1, 1-ジオキシ

ド CAS RN 2259-96-3) ; デラプリル塩酸塩 (グリシン, N- [(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-, 一塩酸塩 CAS RN 83435-67-0) ; ドキサゾシンメシラート (ピペラジン, 1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-2-イル)カルボニル]-, モノメタンスルホネート CAS RN 77883-43-3) ; ホシノプリルナトリウム (L-プロリン, 4-シクロヘキシル-1-[[(R)-[(1S)-2-メチル-1-(1-オキソプロポキシ)プロポックス (propox)] ; モエキシプリル塩酸塩 (3-イソキノリンカルボン酸, 2-[(2S)-2-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-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-, 一塩酸塩, (3S)- CAS RN 82586-52-5) ; モナテピル (monatepil) マレアート (1-ピペラジンプタンアミド, N-(6,11-ジヒドロジベンゾ (b,e) チエピン (thiepin)-11-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-, (±)-, (Z)-2-ブテンジオエート (1:1) (±)-N-(6,11-ジヒドロジベンゾ (b,e) チエピン-11-イル)-4-(p-フルオロフェニル)-1-ピペラジンプチルアミドマレアート (1:1) CAS RN 132046-06-1), メトプロロールコハク酸塩 (ブタンエジオール酸 (Butanedioic acid), compd. (1-[4-(2-メトキシエチル)フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-2-プロパノール (1:2) CAS RN 98418-47-4を有する) ; グ
 アンファシン塩酸塩 (ベンゼンアセトアミド, N-(アミノイミノメチル)-2,6-ジクロロ-, 一塩酸塩 CAS RN 29110-48-3 ; メチルドーパ (L-チロシン, 3-ヒドロキシ-. α.-メチル- CAS RN 555-30-6) ; キナプリレート (quinaprilat) (3-イソキノリンカルボン酸, 2-[(2S)-2-[[(1S)-1-カルボキシ-3-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-, (3S)- CAS RN 82768-85-2) ; キナプリル塩酸塩 (3-イソキノリンカルボン酸, 2-[(2S)-2-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-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-, 一塩酸塩, (3S)- CAS RN 82586-55-8) ; プリミドロール (2,4(1H,3H)-ピリミジンエジオン, 1-[2-[[2-ヒドロキシ-3-(2-メチルフェノキシ)プロピル] アミノ] エチル]-5-メチル- CAS RN 67227-55-8) ; プラゾシン塩酸塩 (ピペラジン, 1-(4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-(2-フランニルカルボニル)-, 一塩酸塩 CAS RN 19237-84-4) ; ペランセリン塩酸塩 2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン, 3-[3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]-, 一塩酸塩 CAS RN 42877-18-9) ; フェノキシベンズアミン塩酸塩 (ベンゼンメタンアミン, N-(2-クロロエチル)-N-(1-メチル-2-フェノキシエチル)-, 塩酸塩 CAS RN 63-92-3) ; カンデサルタンシレキセチル (cilexetil) (1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸, 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]-, 1-[[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル] オキシ] エチルエステル CAS RN 145040-37-5) ; テルミサルタン (1,1'-ビフェニル]-2-カルボン酸, 4'-[(1,4'-ジメチル-2'-プロピル [2,6'-ビ-1H-ベンズイミダゾール]-1'-イル) メチル]- CAS RN 144701-48-4) ; カンデサルタン 1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸, 2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) [1,1'-ビフェニル]-4-イル] メチル]- CAS RN 139481-59-7) ; アムロジピンベシル酸塩 3,5-ピリジンジカルボン酸, 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-, 3-エチル5-メチルエステル, 一ベンゼンスルホネート CAS RN 111470-99-6 ア

ムロジピンマレアート 3, 5-ピリジンジカルボン酸, 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-, 3-エチル5-メチルエステル, (2Z)-2-ブテンジオエート(1:1) CAS RN 88150-47-4); テラゾシン塩酸塩(ピペラジン, 1-(4-アミノ-6, 7-ジメトキシ-2-キナゾリニル)-4-[(テトラヒドロ-2-フラニル)カルボニル]-, 一塩酸塩 CAS RN 63074-08-8); ベバントロール塩酸塩(2-プロパノール, 1-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-(3-メチルフェノキシ)-, 塩酸塩 CAS RN 42864-78-8); ラミプリル(シクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸, 1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(エトキシカルボニル)-3-フェニルプロピル]アミノ]-1-オキソプロピル]オクタヒドロ-, (2S, 3aS, 6aS)- CAS RN 87333-19-5)。

10

【0026】

アンギオテンシン系インヒビターは、アンギオテンシン I I の機能、合成、または代謝を妨害する薬剤因子である。本発明において用いられ得るこれらの薬剤としては、アンギオテンシン変換酵素(ACE)インヒビター、アンギオテンシン I I アンタゴニスト、アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニスト、アンギオテンシン I I の代謝を活性化する薬剤およびアンギオテンシン I I が最終的に誘導されるアンギオテンシン I の合成を阻害する薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。レニンアンギオテンシン系は、血流力学および水および電解質のバランスの制御に関連する。これらのパラメーターを増加させる因子は、その機能を抑制する傾向にあるが、血液容量、腎臓のプロフュージョン(p r o f u s i o n)、または血漿中の Na^+ の濃度は、この系を活性化する傾向にある。アンギオテンシン I およびアンギオテンシン 11 は、酵素的レニンアンギオテンシン経路によって合成される。レニン酵素がアンギオテンシノーゲン(血清中の偽性グロブリン)上で作用するときこの合成プロセスは、開始され、盲腸ペプチドアンギオテンシン I を産生する。アンギオテンシン 1 は、アンギオテンシン変換酵素(ACE)によってアンギオテンシン I I に変換される。このアンギオテンシン I I は、種々の哺乳動物種において多くの形態の高血圧における原因となる因子に関連する活性昇圧物質である。

20

【0027】

「アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニスト」とは、アンギオテンシン I I レセプターに結合しそしてその活性を妨害することによってアンギオテンシン I I の活性を妨害する化合物である。本発明中に用いられ得る周知のアンギオテンシン I I レセプターアンタゴニストは、ペプチド化合物および非ペプチド化合物を含む。アンギオテンシン I I レセプターアンタゴニストの非限定の例としては、以下が挙げられる：

30

カンデサルタンシレキセチル(candesartan cilexetil)(1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-、1-[[[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ]エチルエステル) CAS RN 145040-37-5); テルミサルタン(telmisartan)([1, 1'-ビフェニル]-2-カルボン酸、4'-[(1, 4'-ジメチル-2'-プロピル[2, 6'-ビ-1Hベンズイミダゾール]-1'-イル)メチル]- CAS RN 144701-48-4); カンデサルタン(1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]- CAS RN 139481-59-7); ロサルタンカリウム(losartan potassium)(1H-イミダゾール-5-メタノール、2-ブチル-4-クロロ-1-[[2'-(1H-テトラゾリル-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-、ルベサルタンカリウム(monopotasium lrbesartan) 1, 3-ジアザスピロ(Diazaspiro)[4.4]ノナ-1-エン-4-オン、2-ブチル-3-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]- CAS RN 138402-11-6)が挙げられる。

40

50

【0028】

「アンギオテンシン変換酵素（ACE）」とは、アンギオテンシンⅠのアンギオテンシンⅠⅠへの変換を触媒する酵素である。本発明に使用され得るACEインヒビターは、アミノ酸およびその誘導体、ペプチド（ジペプチド、トリペプチドを含む）およびACEに対する抗体を含み、それらは、ACEの活性を阻害し、昇圧物質アンギオテンシンⅠⅠの形成を減少または排除することによってレニンアンギオテンシン系を妨害する。ACEインヒビターは、高血圧、うっ血性心不全、心筋梗塞および腎臓の疾患を医療的に処置するために用いられてきた。適切なACEインヒビターとしては、ベナゼプリルヒドロクロリド（benazepril hydrochloride）（例えば、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-1H-1-（3S）-ベンザゼピン-1-酢酸モノヒドロクロリド（例えば、Novartisから入手可能なLOTREL（登録商標）Capsules））；カプトプリル（captopril）（例えば1-[[（2S）-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリン（例えば、Mylanから入手可能なCAPTOPRIL（登録商標）Tablets））；フォシノプリル（fosinopril）（例えば、L-プロリン、4-シクロヘキシル-1-[[[2-メチル-1-（1-オキソプロポキシ）プロポキシ]（4-フェニルブチル）フォスフィニル]アセチル]-、ナトリウム塩、トランス-（例えば、Bristol-Myers Squibbから入手可能なMONOPRIL（登録商標）Tablets））；モエキシプリルヒドロクロリド（例えば、[3S-[2[R*（R*）], 3R*]]-2-[2-[1-（エトキシカルボニル）-3-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、ヒドロクロリド（例えば、Schwarzより入手可能なUNIRETIC（登録商標）Tablets））；ペリンドプリルエルブミン（perindopril erbumine）（例えば、2S, 3aS, 7aS）-1-[[（S）-N-[[（S）-1-カルボキシブチル]アラニル]ヘキサヒドロ-2-インドリンカルボン酸、1-エチルエステル（tert-ブチルアミンを有する（1:1）化合物（例えば、Solvayより入手可能なACEON（登録商標）Tablets）））；キナプリル（quinapril）（例えば、[3S-[2[R*（R*）], 3R*]]-2-[2-[1-（エトキシカルボニル）-3-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-3-イソキノリンカルボン酸、モノヒドロクロリド（例えば、Parkes-Davisより入手可能なACCURETIC（登録商標）Tablets））；ラミプリル（ramipril）（例えば、2-アザービスクロ[3.3.0]-オクタン-3-カルボン酸誘導体、（例えば、Monarchより入手可能なALTACE（登録商標）Capsules））；マレイン酸エナラプリル（enalapril maleate）（例えば、（S）-1-[[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、（Z）-2-ブテン二酸塩（1:1）（例えば、Merckより入手可能なVASOTEC（登録商標）Tablets））；リシノプリル（lisinopril）（例えば、（S）-1-[[N-2-（1-カルボキシ-3-フェニルプロピル）-L-リシル]-L-プロリン二水素（例えば、Merckより入手可能なPRINZIDE（登録商標）Tablets））；デラプリル（delapril）（これは、米国特許第4,385,051号に開示されるように調製され得る）；およびスピラプリル（spirapril）（これは、米国特許第4,470,972号に開示されるように調製され得る）；ベナゼプリラット（1H-1-ベンザゼピン（Benzazepine）-1-酢酸、3-[[（1S）-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル]アミノ]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-、（3S）-CAS RN 86541-78-8）；デラプリルヒドロクロリド（delapril hydrochloride）（グリシン、N-[[（1S）-1-（エトキシカルボニル）-3-フェニルプロピル]-L-アラニル-N-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）-、モノヒドロクロリド CAS RN 83435-67-0）；フォシノプリ

ル (fosinopril) ナトリウム (L-プロリン、4-シクロヘキシル-1-[[(R)-[(1S)-2-メチル-1-(1-オキソプロポキシ)プロポキシ] (4-フェニルブチル) フォスフィニル] アセチル] -、ナトリウム塩、(4S)-CAS RN 88889 14-9) ; リベンザプリル (libenzapril) (1H-1-ベンザゼプリン (Benzazepine) -1-酢酸、3-[[(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-, (3S)-CAS RN 109214-55-3) ; ペントプリル (pentopril) (1H-インドール-1-吉草酸、2-カルボキシ-2, 3-ジヒドロ- α 、 γ 、-ジメチル-, デルタ-, -オキソ-, アルファ-, -エチルエステル (α R, γ R, 2S)-CAS RN 82924-03-6) ; ペリンドプリル (perindopril) 1H-インドール-2-カルボン酸、1-[(2S)-2-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル) ブチル] アミノ] -1-オキソプロピル] オクタヒドロ-, (2S, 3aS, 7aS)-CAS RN 82834-16-0) ; キナプリルヒドロクロリド (3-イソキノリンカルボン酸、2-[(2S)-2-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル) -3-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-, モノヒドロクロリド, (3S)-CAS RN 82586-55-) ; キナプリラット (quinaprilat) (3-イソキノリンカルボン酸、2-[(2S)-2-[[(1S)-1-カルボキシ-3-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-, (3S)-CAS RN 82768-85-2) ; スピラプリル (spirapril) ヒドロクロリド (1, 4-ジチア-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-8-カルボン酸、7-[(2S)-2-[[(1S)-1-(エトキシカルボニル) -3-フェニルプロピル] アミノ] -1-オキソプロピル] -、モノヒドロクロリド, (8S)-CAS RN 94841-17-5) ; スピラプリラット 1 (, 4-ジチア-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-8-カルボン酸、7-[(2S)-2-[[(1S)-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル] アミノ] -1-オキソプロピル] -, (8S)-CAS RN 83602-05-5) ; テプロチド (teprotide) (ブラジキニンポテンシエータ BPP9a CAS RN 35115-60-7) ; リジノプリル (lisinopril) (L-プロリン、N2-[[(1S)-1-カルボキシ-3-フェニルプロピル] -L-リシル- CAS RN 76547-98-3) ; ゾフェノプリル (zofenopril) (L-プロリン、1-[(2S)-3-(ベンゾイルチオ) -2-メチル-1-オキソプロピル] -4-(フェニルチオ) -, カルシウム塩 (2:1)、(4S)-CAS RN 81938-43-4) が挙げられる。

【0029】

「カルシウムチャネルブロッカー」とは、多くの心臓血管障害 (例えば、高血圧、アンギナ、および不整脈) を含む種々の疾患の制御において重要な治療的価値を有する化学的に多様なクラスの化合物である (Fleckenstein, Cir. Res. V. 52 (suppl. 1), p. 13-16 (1983) ; Fleckenstein, Experimental Facts and Therapeutic Prospects, John Wiley, New York (1983) ; McCall, D., Curr. Pract. Cardiol., v. 10, p. 1-11 (1985) (これらの各々は、本明細書中に参考として援用される))。カルシウムチャネルブロッカーは、細胞のカルシウムチャネルを調節することによって細胞へのカルシウムの進入を防ぐかまたは遅延させる異種遺伝子の薬物群である (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第19版、Mack Publishing Company, Eaton, PA, p. 963 (1995) (本明細書中に参考として援用される))。本発明に有用なカルシウムチャネルブロッカーとしては、アムロジピンのベシル酸塩 (例えば、3-エチル-5-メチル-2-(2-アミノエトキシメチル) -4-(2-クロロフェニル-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-3, 5-ピリジンジカルボン酸ベンゼンスルホン酸 (例えば、Pfizerより入手可能な NOR 50

V A S C (登録商標)) ; マレイン酸クレンチアザン (c l e n t i a z e m) (1, 5-ベンゾチアゼピン-4 (5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-8-クロロ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-(2S-シス)-、(Z)-2-ブテン二酸(1:1)(米国特許第4, 567, 195号も参照のこと)) ; イスラジピン (i s r a d i p i n e) (3, 5-ピリジンジカルボン酸、4-(4-ベンゾフラザニル (b e n z o f u r a z a n y l) -1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル、メチル 1-メチルエチルエステル、(±)-4-(4-ベンゾフラザニル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-3, 5-ピリジンジカルボン酸(米国特許第4, 466, 972号参照のこと)) ; ニモジピン (n i m o d i p i n e) (例えば、イロプロピル (2-メトキシエチル) 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3, 5-ピリジンジカルボン酸(例えば、Bayerより入手可能なNIMOTOP(登録商標)) ; フェロジピン (f e l o d i p i n e) (例えば、エチルメチル4-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-3, 5-ピリジンジカルボン酸(例えば、AstraZeneca LPより入手可能なPLENDIL(登録商標) Extended-Release Tablets)) ; ニルバジピン (n i l v a d i p i n e) (3, 5-ピリジンジカルボン酸、2-シアノ-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-、3-メチル 5-(1-メチルエチル) エステル(米国特許第3, 799, 934号も参照のこと)) ; ニフェジピン (n i f e d i p i n e) (例えば、3, 5-ピリジンジカルボン酸、1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-、ジメチルエステル(例えば、Pfizerより入手可能なPROCARDIA XL(登録商標) Extended Release Tablets) ; ジルチアゼリンヒドロクロリド (d i l t i a z e m h y d r o c h l o r i d e) (例えば、1, 5-ベンゾチアゼピン-4 (5H)-オン、3-(アセチルオキシ)-5[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-、モノヒドロクロリド、(+)-シス、(例えば、Forestより入手可能なTIAZAC(登録商標) Capsules) ; ベラパミル (v e r a p a m i l) ヒドロクロリド(例えば、ベンゼンアセトニトリル、(α)-[[3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル]-3, 4-ジメトキシ-(α)-(1-メチルエチル)ヒドロクロリド、例えば、Knoll Labsより入手可能なISOPTIN(登録商標) SR Tablets) ; テルジピンヒドロクロリド (t e l u d i p i n e h y d r o c h l o r i d e) (3, 5-ピリジンジカルボン酸、2-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-[2-[(1E)-3-(1, 1-ジメチルエトキシ)-3-オキソ-1-プロペニル]フェニル]-1, 4-ジヒドロ-6-メチル-, ジエチルエステル、モノヒドロクロリド) CAS RN 108700-03-4) ; ベルフォスジル (b e l f o s d i l) (リン酸、[2-(2-フェノキシエチル)-1, 3-プロパンジイル]ビス-, テトラブチルエステル CAS RN 103486-79-9) ; フォステジル (f o s t e d i l) (リン酸、[[4-(2-ベンゾチアゾリル)フェニル]メチル]-、ジエチルエステル CAS RN 75889-62-2) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

「抗アンギナ剤」としても作用する本発明の心臓血管薬 (C a r d i o v a s c u l a r a g e n t s) は、本発明において有用である。アンギナは、心筋の酸素適合性 (o x y g e n a v a i l a b i l i t y) が心筋の酸素要求を満たすのに十分でない場合に生じる症状を含む。これらの薬剤の非限定の例としては、以下が挙げられる：ラノラジン (r a n o l a z i n e) (ヒドロクロリド-1-ピペラジンアセトアミド、N-(2, 6-ジメチルフェニル)-4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル]-、ジヒドロクロリド CAS RN 95635-56-6) ; ベタキソロールヒドロクロリド (2-プロパノール、1-[4-[2(シクロプロピルメトキシ)エチル]フェノキシ]-3-[(1-メチルエチル)アミノ]-、ヒドロクロリド CAS RN 63659-19-8) ; ブトプロジン (b u t o p r o z i n e) ヒドロクロリド

(メタノン (methanon)、[4-[3(ジブチルアミノ)プロポキシ]フェニル]
] (2-エチル-3-インドリジニル)-、モノヒドロクロリド CAS RN 621
 34-34-3) ; マレイン酸シネパゼート (cinepazet) 1-ピペラジン酢酸
 、4-[1-オキソ-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル]-
 、エチルエステル、(2Z)-2-ブテン二酸 (1:1) CAS RN 50679-
 07-7) ; トシフェン (tosifen) (ベンゼンスルホンアミド、4-メチル-N
 -[[[(1S)-1-メチル-2-フェニルエチル]アミノ]カルボニル]- CAS
 RN 32295-18-4) ; ベラパミルヒドロクロリド (verapamil hy
 drochloride) (ベンゼンアセトニトリル、 α -[3-[2-(3, 4-ジ
 メトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロピル]-3, 4-ジメトキシ- α -(1
 -メチルエチル)-、モノヒドロクロリド CAS RN 152-11-4) ; モルシ
 ドミン (molsidomine) (1, 2, 3-オキサジアゾリウム、5-[(エトキ
 シカルボニル)アミノ]-3-(4-モルホリニル)-、インナーソルト (inner
 salt) CAS RN 25717-80-0) ; ラノラジン (ranolazine)
 ヒドロクロリド (1-ピペラジンアセトアミド、N-(2, 6-ジメチルフェニル)
 -4-[2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェノキシ)プロピル]-、ジヒドロクロ
 リド CAS RN 95635-56-6) ; トシフェン (tosifen) (ベンゼ
 ンスルホンアミド、4-メチル-N-[[[(1S)-1-メチル-2-フェニルエチル
]アミノ]カルボニル]- CAS RN 32295-18-4)。

10

20

30

40

50

【0031】

「冠状血管拡張薬」は、心臓への酸素供給を増加させることによって、アンギナ系を減少
 させるように作用し得る。本発明において有用な冠状血管拡張薬としては、ジルチアゼム
 ヒドロクロリド (例えば、1, 5-(ベンゾチアゼピン)-4(5H)-オン、3-(ア
 セチルオキシ)-5[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-2(4-メ
 トキシフェニル)-、モノヒドロクロリド、(+)-シス (例えば、Forestより入
 手可能なTIAZAC (登録商標) Capsules) ; イソソルビドジニトレート (例
 えば、1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-D-グルシトール 2, 5-ジニトレート (例
 えば、Wyeth-Ayerstより入手可能なISORDIL (登録商標) TITRA
 DOSE (登録商標) Tablets) ; ソソルバイド (sosorbide) モノニト
 レート (例えば、1, 4:3, 6-ジアンヒドロ-D-グルシトール、5-ニトレート、
 有機ニトレート (例えば、Wyeth-Ayerstより入手可能なIsmo (登録商標)
) Tablets) ; ニトログリセリン (例えば、2, 3プロパントリオールトリニト
 レート (例えば、Parke-Davisより入手可能なNITROSTAT (登録商標)
) Tablets) ; ベラパミルヒドロクロリド (例えば、ベンゼンアセトニトリル、
 (±)- α -[3[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]プロ
 ピル]-3, 4-ジメトキシ- α -(1-メチルエチル)ヒドロクロリド (例えば
 、Searleより入手可能なCOVERA HS (登録商標) Extended-Release
 Tablets) ; クロモナール (これは、米国特許第3, 282, 93
 8号に開示されるように調製され得る) ; クロニテート (clonitate) (An
 nalen 1870 155) ; ドロプレニルアミン (droprenilamine)
 (これは、独国特許第2, 521, 113号に開示されるように調製され得る) ;
 リドフラジン (これは、米国特許第3, 267, 104号に開示されるように調製され得
 る) ; プレニルアミン (これは、米国特許第3 152 173号に開示されるように調製さ
 れ得る) ; プロパチルニトレート (これは、仏国特許第1, 103, 113号に開示され
 るように調製され得る) ; ミオフラジン (mioflazine) ヒドロクロリド (1-
 ピペラジンアセトアミド、3-(アミノカルボニル)-4-[4, 4-ビス(4-フルオ
 ロフェニル)ブチル]-N-(2, 6-ジクロロフェニル)-、ジヒドロクロリド CA
 S RN 83898-67-3) ; ミキシジン (mixidine) (ベンゼンエタン
 アミン、3, 4-ジメトキシ-N-(1-メチル-2-ピロリジニリデン)-ピロリジン
 、2-[(3, 4-ジメトキシフェネチル)イミノ]-1-メチル-1-メチル-2-[

(3, 4-ジメトキシフェネチル) イミノ] ピロリジン CAS RN 27737-38-8); モルシドミン (molsidomine) (1, 2, 3-オキサジアゾリウム、5-[(エトキシカルボニル) アミノ] -3-(4-モルホリニル) -、インナーソルト CAS RN 25717-80-0); イソソルバイド (isosorbide) モノニトレート (D-グルシトール、1, 4:3, 6-ジアニヒドロ-、5-ニトレート CAS RN 16051-77-7); エリトリチルテトラニトレート (1, 2, 3, 4-ブタンテトラオール、テトラニトレート、(2R, 3S)-レール-CAS RN 7297-25-8); クロニトレート (clonitrate) (1, 2-プロパンジオール、3-クロロ-、ジニトレート (7Cl, 8Cl, 9Cl) CAS RN 2612-33-1); ジピリダモールエタノール、2, 2', 2'', 2'''-[(4, 8-ジ-1-ピペラリジニルピリミド [5, 4-d] ピリミジン-2, 6-ジイル) ジニトリロ] テトラキス- CAS RN 58-32-2); ニコランジル (nicorandil) (CAS RN 65141-46-0 3-); ピリジンカルボキサミド (N-[2-(ニトロオキシ) エチル]-ニソルジピン3, 5-ピリジンジカルボン酸、1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-、メチル 2-メチルプロピルエステル CAS RN 63675-72-9); ニフェジピン3, 5-ピリジンジカルボン酸、1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-(2-ニトロフェニル)-、ジメチルエステル CAS RN 21829-25-4); マレイン酸ペルヘキシリン (ピペラジン、2-(2, 2-ジクロロヘキシルエチル)-、(2Z)-2-ブテン二酸 (1:1) CAS RN 6724-53-4); オクソプレノロールヒドロクロリド2-プロパノール、1-[(1-メチルエチル) アミノ] -3-[2-(2-プロペニルオキシ) フェノキシ]-、ヒドロクロリド CAS RN 6452-73-9); ペントリニトロール (pentrinitorol) (1, 3-プロパンジオール、2, 2-ビス [(ニトロオキシ) メチル] -、モノニトレート (エステル) CAS RN 1607-17-6); ペラパミル (ベンゼンアセトニトリル、 α -[3-[[2-(3, 4-ジメトキシフェニル) エチル] メチルアミノ] プロピル]-3, 4-ジメトキシ- α -(1-メチルエチル) CAS RN 52-53-9) が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0032】

用語「利尿剤」は、溶質 (主にNaCl) および水の排出を増加させる化合物を含む。一般的に、利尿治療の第1の目標は、血圧の低下または身体からの過剰な間質液 (水腫) の除去のために細胞外流体容量を減少させることである。本発明の範囲において用いられ得る利尿剤の非限定の例としては、アルチアジド (althiazide) (これは、英国特許第902, 658号に開示されるように調製され得る)); ベンズチアジド (これは、米国特許第3, 108, 097号に開示されるように調製され得る)); ブチアジド (これは、英国特許第861, 367号に開示されるように調製され得る)); クロロチアジド (これは、米国特許第2, 809, 194号に開示されるように調製され得る)); スピロノラクトン (CAS Number 52-01-7); およびトリウムテレン (CAS Number 396-01-0) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0033】

本発明において心臓血管薬として有用な「アドレナリン刺激薬」としては、グアンファシンヒドロクロリド (例えば、N-アミジノ-2-(2, 6-ジクロロフェニル) アセトアミドヒドロクロリド (例えば、Robinsより入手可能なTENEX (登録商標) Tablets); ヒドロクロロチアジドと組み合わせたメチルドパーヒドロクロロチアジド (例えば、レボ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチルアラニン) (例えば、6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド1, 1-ダイオキシド (例えば、その組み合わせ (例えば、Merckより入手可能なALDORIL (登録商標) Tabletsとして)); メチルドパークロロチジド (例えば、上記のような6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジジン-7-スルホンアミド1, 1-ジオキシドおよび上記のようなメチルドパ (例えば、Mer

c kより入手可能なALDOCLORr（登録商標）Tablets）；クロニジンヒドロクロリド（例えば、2-（2，6-ジクロロフェニルアミノ）-2-イミダゾリンヒドロクロリドおよびクロロサリドン（例えば、2-クロロ-5-（1-ヒドロキシ-3-オキソ-1-イソインドリニル）ベンゼンスルホンアミド）（例えば、Boehringer Ingelheimより入手可能なCOMBIPRES（登録商標）Tablets）；クロニジンヒドロクロリド（例えば、2-（2，6-ジクロロフェニルアミノ）-2-イミダゾリンヒドロクロリド）（例えば、Boehringer Ingelheimより入手可能なCATAPRES（登録商標）Tablets）；クロニジン（1H-イミダゾール-2-アミン、N-（2，6-ジクロロフェニル）-4，5-ジヒドロCAS RN 4205-90-7）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0034】

一般的に、上記の薬剤または医薬の総投薬量は、単回または2～4回の分割投与で1～3，000mg／日（好ましくは、約1～1，000mg／日、より好ましくは約1～200mg／日）の範囲であり得る。

【0035】

血管の状態の処置に有用な心臓血管薬は、特定の状態を処置するための治療的有効量（例えば、（単回または2～4回の分割投与で、好ましくは約1～3000mg／日、より好ましくは約5～200mg／日の1日あたりの用量で）投与される。しかし、正確な用量は、主治医によって決定され、そして投与される化合物の強さ、患者の年齢、体重、状態、および応答などの因子に依存する。

20

【0036】

用語「治療有効量」とは、投与者（研究者、医師または獣医師）によって調べられている組織系、動物または哺乳動物の、処置される状態または疾患の症状の緩和およびその状態（上で議論されるような血管の状態）の進行の遅延または停止を含む、生物学的応答または医学的応答を誘発する組成物（例えば、下記の心臓血管薬、ステロール吸収インヒビター、および他の薬理学的または治療的薬剤）の治療的薬剤の量を意味する。

【0037】

本明細書中に使用される場合、「組み合わせ治療」または「治療的組み合わせ」とは、血管の状態（例えば、高脂血症（例えば、アテローム硬化症、高コレステロール血症またはシトステローレミア（sitosterolemia））、発作、糖尿病、肥満および／または血漿内のステロールの減少）を予防または処置するための、2つ以上の異なる治療的薬剤（例えば、心臓血管薬、およびステロール吸収インヒビター）の投与を意味する。本明細書中に使用される場合、「血管」は、心臓血管、脳血管、およびこれらの組み合わせを含む。そのような投与としては、実質的同時の様式での（例えば、固定された比率の活性成分を有する単一の錠剤もしくはカプセル剤または各々の治療的薬剤について別々の複数のカプセル剤での）これらの治療的薬剤の同時投与が挙げられる。そのような投与はまた、各々の型の治療的薬剤の連続的様式での使用も含む。いずれかの場合において、組み合わせ治療を使用する処置は、血管の症状および上で議論されるような他の症状の処置における価値ある効果を提供する。本明細書中に開示される組み合わせ治療の強力な利益は、血管の症状の処置に有効である個々の治療的化合物の必要量または治療的化合物の総量の減少であり得る。治療的薬剤を組み合わせることで、個々の化合物の副作用は、単一治療と比較してより減少され得、このことは、患者のコンプライアンスを改善させ得る。治療的薬剤はまた、広範な範囲の相補的効果または相補的作用様式を提供するように選択され得る。

30

40

【0038】

上で議論されるように、本発明の組成物、薬学的組成物、および治療的組み合わせは、以下で議論される1つ以上のステロール吸収インヒビター（例えば、置換アゼチジノン（azetidione）ステロール吸収インヒビターまたは置換β-ラクチンステロール吸収インヒビター）を含む。本明細書中に使用される場合、「ステロール吸収インヒビター」とは、哺乳動物またはヒトに治療有効（ステロール吸収を阻害する）量で投与された

50

場合、1つ以上のステロール（コレステロール、フィトステロール（例えば、シトステロール（sitosterol）、カンペステロール（campesterol）、スチグマステロール（stigmasterol）、およびアベノステロール（avenosterol）、5 α -スタノール（例えば、コレスタノール、5 α -カンペスタノール、5 α -シトスタノール）、ならびにそれらの混合物）が挙げられるが、これらに限定されない）の吸収を阻害し得る化合物を意味する。

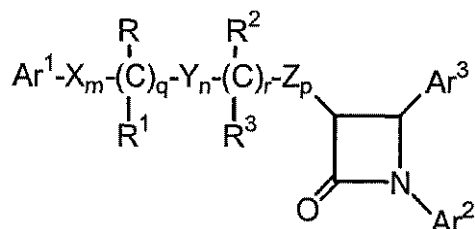
【0039】

好ましい実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せおよび治療方法において有用なステロール吸収インヒビターは、以下の式（I）：

【0040】

10

【化31】



(I)

または式（I）の化合物の異性体、あるいは式（I）の化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物または式（I）の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式（I）の化合物のプロドラッグまたは式（I）の化合物の異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグにより表され、ここで、上記の式（I）において：

20

Ar¹ および Ar² は、アリールおよび R⁴ で置換されたアリールからなる群から独立して選択され；

Ar³ は、アリールまたは R⁵ で置換されたアリールであり；

X、Y および Z は、-CH₂-、-CH（低級アルキル）-、および -C（ジ低級アルキル）- からなる群から独立して選択され；

R および R² は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、および -O(CO)NR⁶R⁷ からなる群から独立して選択され；

30

R¹ および R³ は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から独立して選択され；

q は 0 または 1 であり； r は 0 または 1 であり； m、n および p は 0、1、2、3 または 4 から独立して選択され； ただし、少なくとも q および r のうちの 1 つは 1 であり、かつ m、n、p、q および r の合計が 1、2、3、4、5 または 6 であり； ただし、p が 0 および r が 1 である場合に、m、q および n の合計が 1、2、3、4 または 5 であり；

R⁴ は、低級アルキル、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁-₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、-S(O)₀-₂R⁹、-O(CH₂)₁-₁₀COOR⁶、-O(CH₂)₁-₁₀CONR⁶R⁷、-（低級アルキレン）COOR⁶、-CH=CH-COOR⁶、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群から独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

40

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁-₅OR⁶、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀-₂R⁹、-O(CH₂)₁-₁₀COOR⁶、-O(CH₂)₁-₁₀CONR⁶R⁷、-（低級アルキレン）COOR⁶、および -CH=CH-COOR⁶ からなる群から独立して選択される、1～5 個の置換基であり；

50

R^6 、 R^7 および R^8 は、水素、低級アルキル、アリールおよびアリールで置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；そして、 R^9 は低級アルキル、アリールまたはアリールで置換された低級アルキルである。

【0041】

好ましくは、 R^4 は1～3個の独立して選択される置換基であり、そして R^5 は、好ましくは1～3個の独立して選択される置換基である。

【0042】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」または「低級アルキル」とは、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分枝状のアルキル鎖を意味し、そして「アルコキシ」とは、1～6個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。低級アルキル基の非限定的な例としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基およびブチル基が挙げられる。 10

【0043】

「アルケニル」とは、鎖の中に、共役しているかまたは共役していない1つ以上の二重結合を有する、直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。同様に、「アルキニル」とは、鎖の中に1つ以上の三重結合を有する、直鎖状または分枝状の炭素鎖を意味する。アルキル鎖、アルケニル鎖またはアルキニル鎖が2つの他の可変な基を結合し、そしてその結果二価である場合に、用語アルキレン、用語アルケニレンおよび用語アルキニレンが使用される。

【0044】

「シクロアルキル」とは、3～6個の炭素原子の飽和炭素環を意味し、一方で「シクロアルキレン」とは、対応する二価の環をいい、ここで、他の基との結合点が全ての位置的な異性体を含む。 20

【0045】

「ハロゲノ」とは、フッ素ラジカル、塩素ラジカル、臭素ラジカルまたはヨウ素ラジカルをいう。

【0046】

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチルまたはインダニルを意味する。

【0047】

「フェニレン」とは、二価のフェニル基を意味し、オルト置換、メタ置換およびパラ置換が挙げられる。 30

【0048】

例えば、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 が、置換基の群から独立して選択されることが述べられる状況は、 R 、 R^1 、 R^2 および R^3 が独立して選択されることを意味し、さらにまた R 、 R^1 、 R^2 および R^3 の変数が1分子内で1回より多く発生する場合、各々の発生は独立して選択される（例えば、 R が、 R^6 が水素である $-OR^6$ の場合、 R^2 は、 R^6 が低級アルキルである $-OR^6$ であり得る）ことを意味する。当業者は、その置換基の大きさおよび性質が、存在し得る置換基の数に影響することを理解する。

【0049】

本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有し、従って、（存在する場合）式（I～XI）の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体およびラセミ体が挙げられる全ての異性体は、本発明の一部であるものとして企図される。本発明は、d異性体およびl異性体を、純粋な形態で、およびラセミ体混合物を含む混合物においての両方で、包含する。異性体は、光学的に純粋な出発物質もしくは光学的に富化された出発物質を反応させることによるか、または式I～XIの化合物の異性体を分離することによるかの、いずれかの既往の技術を用いて調製され得る。異性体はまた、例えば二重結合が存在する場合、幾何異性体を含み得る。 40

【0050】

当業者は、式I～XIの化合物のうちのいくつかに関して、1つの異性体が他の異性体よりも強力な薬理学的活性を示すことを理解する。 50

【0051】

アミノ基を有する本発明の化合物は、有機酸および無機酸と共に、薬学的に受容可能な塩を生成し得る。塩の生成に適切な酸の例は、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業者に周知の他の無機酸およびカルボン酸である。この塩は、塩を生成するために、十分な量の所望される酸と、遊離塩基の形態を接触させることにより調製される。この遊離塩基の形態は、希炭酸水素ナトリウム水溶液のような、適切な希薄な塩基水溶液を用いてこの塩を処理することにより再生され得る。遊離塩基の形態は、そのそれぞれの塩の形態とは、特定の物理学的性質（例えば極性溶媒への溶解度）においていくらか異なるが、他の点ではその塩は、本発明の目的のために、そのそれぞれの遊離塩基の形態に等価である。 10

【0052】

本発明の特定の化合物は酸性である（例えば、カルボキシル基を有するそれら化合物）。これらの化合物は、無機塩基および有機塩基と共に、薬学的に受容可能な塩を生成する。そのような塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩である。また、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなどのような、薬学的に受容可能なアミンと共に生成される塩も含まれる。

【0053】

本明細書中で使用される場合、「溶媒和物」とは、溶質分子または溶質イオン（例えば、式 I ~ X I の 1 つ以上の化合物、式 I ~ X I の化合物の異性体、または式 I ~ X I の化合物のプロドラッグ）との、溶媒分子または溶媒イオンの分子複合体またはイオン複合体を意味する。有用な溶媒の非限定的な例としては、水および／またはアルコール（例えば、メタノール）のような極性プロトン性溶媒が挙げられる。 20

【0054】

本明細書中で使用される場合、「プロドラッグ」とは、患者への投与後に何らかの化学的プロセスまたは生理的プロセス（例えば、生理的 pH にされる際、または酵素反応を介して、プロドラッグが、所望される薬物形態へと変換される）を経てその薬物をインビボで放出する、薬物の前駆体である化合物を意味する。

【0055】

式 (I) の好ましい化合物は、 Ar^1 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、より好ましくは $(4-R^4)$ で置換されたフェニルである化合物である。 Ar^2 は、好ましくはフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、より好ましくは $(4-R^4)$ で置換されたフェニルである。 Ar^3 は、好ましくは R^5 で置換されたフェニルであり、より好ましくは、 $(4-R^5)$ で置換されたフェニルである。 Ar^1 が $(4-R^4)$ で置換されたフェニルである場合、 R^4 は好ましくはハロゲンである。 Ar^2 および Ar^3 が、それぞれ R^4 で置換されたフェニルおよび R^5 で置換されたフェニルである場合、 R^4 は好ましくはハロゲンまたは $-OR^6$ であり、そして R^5 は好ましくは $-OR^6$ であり、ここで R^6 は低級アルキルまたは水素である。特に、 Ar^1 および Ar^2 の各々が 4-フルオロフェニルであり、 Ar^3 が 4-ヒドロキシフェニルまたは 4-メトキシフェニルである化合物が、好ましい。 40

【0056】

X、Y および Z は各々、好ましくは $-CH_2-$ である。 R^1 および R^3 は各々、好ましくは水素である。 R および R^2 は好ましくは、 R^6 が水素である $-OR^6$ 、またはヒドロキシル基へと容易に代謝され得る基（例えば、上に規定された、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$ ）である。

【0057】

m、n、p、q および r の合計は、好ましくは 2、3 または 4 であり、より好ましくは 3 である。m、n および r が各々 0 であり、q が 1 であり、p が 2 である化合物が、好ましい。

【0058】

また、p、qおよびnが各々0であり、rが1であり、そしてmが2または3である、式(I)の化合物も好ましい。m、nおよびrが各々0であり、qが1であり、pが2であり、Zが $-CH_2-$ であり、そしてRが $-OR^6$ であり、特に R^6 が水素である場合の化合物がより好ましい。

【0059】

また、p、qおよびnが各々0であり、rが1であり、mが2であり、Xが $-CH_2-$ であり、そして R^2 が $-OR^6$ であり、特に R^6 が水素である場合の、式(I)の化合物もより好ましい。

【0060】

式(I)の好ましい化合物の別の群は、 Ar^1 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^2 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、そして Ar^3 が R^5 で置換されたフェニルである群である。また、 Ar^1 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^2 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^3 が R^5 で置換されたフェニルであり、そしてm、n、p、qおよびrの合計が2、3または4であり、より好ましくは3である化合物も好ましい。 Ar^1 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^2 がフェニルまたは R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^3 が R^5 で置換されたフェニルであり、そしてここで、m、nおよびrが各々0であり、qが1であり、そしてpが2であるか、またはここでp、qおよびnが各々0であり、rが1であり、そしてmが2または3である化合物が、より好ましい。

10

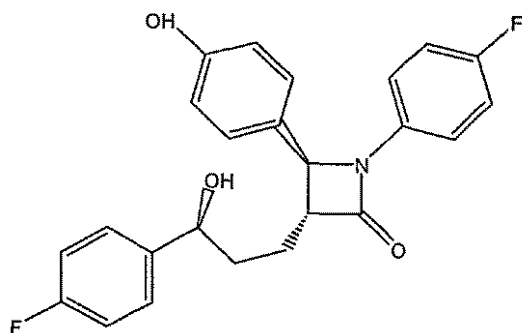
20

【0061】

好ましい実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せおよび治療方法において有用な、式(I)のステロールインヒビターは、以下の式(II)(エゼチミベ(ezetimibe)):

【0062】

【化32】



30

(II)

または式(II)の化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式(II)の化合物のプロドラッグまたは式(II)の化合物の塩もしくは溶媒和物のプロドラッグにより表される。

40

【0063】

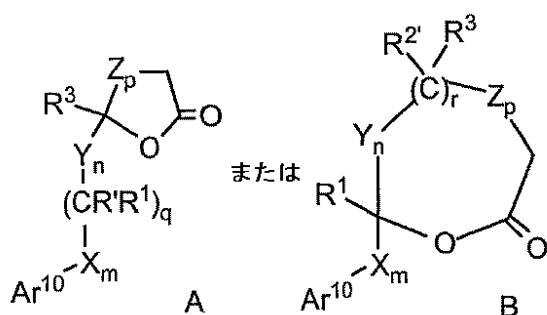
式Iの化合物は、当業者に周知の種々の方法(例えば、米国特許第5,631,365号、同第5,767,115号、同第5,846,966号、同第6,207,822号、2001年3月28日に出願された米国仮特許出願第60/279,288号、およびPCT特許出願WO93/02048号において開示されるような方法)(それらの各々が本明細書中で参考として、そして以下の実施例において援用される)により調製され得る。例えば、式Iの適切な化合物は、以下の工程を含む方法により調製され得る:

(a) 式Aまたは式Bのラクトン:

【0064】

【化33】

50

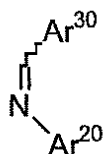


を強塩基で処理する工程であって、ここで、 R' および $R^{2'}$ は、それぞれ R および R^2 であるか、または適切に保護されたヒドロキシ基である； Ar^{10} は、 Ar^1 、適切に保護されたヒドロキシ置換されたアリール、または適切に保護されたアミノ置換されたアリールである；そして、残る種々の変数は、式 I に関して上に規定される通りであり、ただし、 n および r が各々 0 である場合に、式 B のラクトンにおいて p が 1 ～ 4 である、工程；

(b) 工程 (a) の生成物を、式

【0065】

【化34】



のイミンと反応させる工程であって、ここで、 Ar^{20} は、 Ar^2 、適切に保護されたヒドロキシ置換されたアリール、または適切に保護されたアミノ置換されたアリールであり；そして Ar^{30} は、 Ar^3 、適切に保護されたヒドロキシ置換されたアリール、または適切に保護されたアミノ置換されたアリールである、工程；

c) その反応を酸を用いてクエンチする工程；

d) 必要に応じて、存在する場合、 R' 、 $R^{2'}$ 、 Ar^{10} 、 Ar^{20} および Ar^{30} から保護基を除去する工程；そして

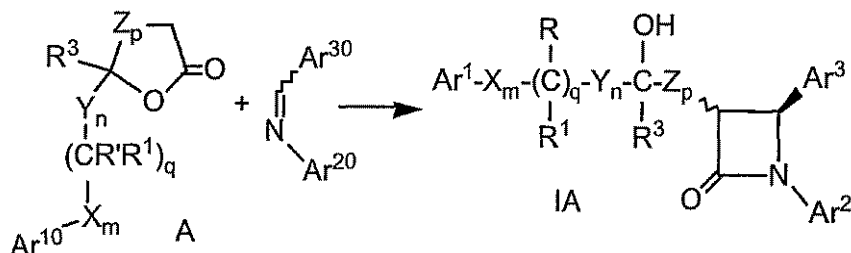
e) 必要に応じて、 R 、 R^2 、 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 におけるヒドロキシ置換基またはアミノ置換基を官能基化させる工程。

【0066】

上に示されるラクトンを使用して、式 I A および式 I B の化合物は、以下の様にして得られる：

【0067】

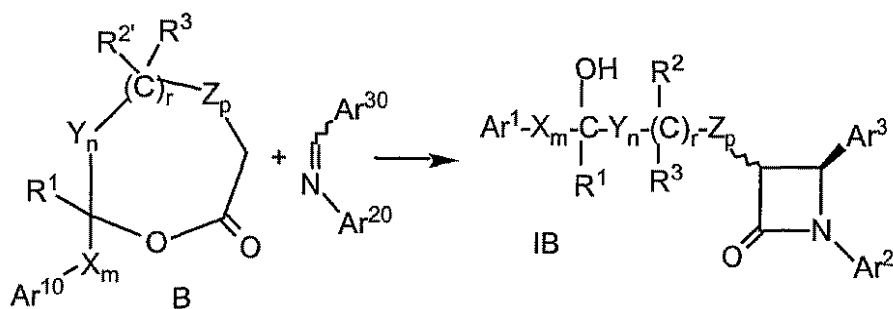
【化35】



ここで、種々の変数は上で規定した通りであり；そして

【0068】

【化36】



ここで、種々の変数は上で規定した通りである。

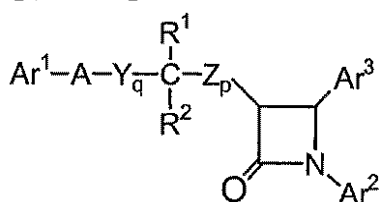
10

【0069】

本発明の組成物、治療的組合せおよび治療方法において有用な、代替のステロール吸収インヒビター（複数形）は、以下の式（III）：

【0070】

【化37】



20

(III)

または式（III）の化合物の異性体、あるいは式（III）の化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物または式（III）の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式（III）の化合物のプロドラッグ、または式（III）の化合物の異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグにより表され、ここで、上記の式（III）において：

Ar¹ は R³ で置換されたアリールであり；

Ar² は R⁴ で置換されたアリールであり；

Ar³ は R⁵ で置換されたアリールであり；

YおよびZは、-CH₂-、-CH（低級アルキル）-および-C（ジ低級アルキル）-からなる群から独立して選択され；

Aは、-O-、-S-、-S(O)-または-S(O)₂-から選択され；

R¹ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、および-O(CO)NR⁶

R⁷ からなる群から選択され；R² は、水素、低級アルキルおよびアリールからなる群から選択され；またはR¹ およびR² は一緒になって=Oであり；

qは1、2または3であり；

pは0、1、2、3または4であり；

R⁵ は、-OR⁶、-O(CO)R⁶、-O(CO)OR⁹、-O(CH₂)₁₋₅OR⁹、-O(CO)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶(CO)R⁷、-NR⁶(CO)OR⁹、-NR⁶(CO)NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂-低級アルキル、-NR⁶SO₂-アリール、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S(O)₀₋₂-低級アルキル、S(O)₀₋₂-アリール、-O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶、-O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷、o-ハロゲノ、m-ハロゲノ、o-低級アルキル、m-低級アルキル、-(低級アルキレン)-COOR⁶、および-CH=CH-COOR⁶ からなる群から独立して選択される、1～3個の置換基であり；

R³ およびR⁴ は、それぞれが、R⁵、水素、p-低級アルキル、アリール、-NO₂、-CF₃ およびp-ハロゲノからなる群から独立して選択される、1～3個の置換基であり；

50

R^6 、 R^7 および R^8 は、水素、低級アルキル、アリールおよびアリールで置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；そして R^9 は低級アルキル、アリールまたはアリールで置換された低級アルキルである。

【0071】

式 I の好ましい化合物としては、 Ar^1 が、 R^3 で置換されたフェニルであり、特に ($4-R^3$) で置換されたフェニルである化合物を含む。 Ar^2 は、好ましくは R^4 で置換されたフェニルであり、特に ($4-R^4$) で置換されたフェニルである。 Ar^3 は、好ましくは R^5 で置換されたフェニルであり、特に ($4-R^5$) で置換されたフェニルである。 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 の各々の一置換が好ましい。

【0072】

Y および Z は各々、好ましくは $-CH_2-$ である。 R^2 は好ましくは水素である。 R^1 は好ましくは、 R^6 が水素である $-OR^6$ 、またはヒドロキシル基へと容易に代謝され得る基（例えば、上に規定された、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ および $-O(CO)NR^6R^7$) である。また、 R^1 および R^2 が一緒になって $=O$ である化合物も好ましい。

10

【0073】

q および p の合計は、好ましくは 1 または 2 であり、より好ましくは 1 である。p が 0 でありそして q が 1 である化合物が好ましい。p が 0 であり、q が 1 であり、Y が $-CH_2-$ であり、そして R^1 が $-OR^6$ であり、特に R^6 が水素である場合の、化合物がより好ましい。

20

【0074】

好ましい化合物の別の群は、 Ar^1 が R^3 で置換されたフェニルであり、 Ar^2 が R^4 で置換されたフェニルであり、そして Ar^3 が R^5 で置換されたフェニルである群である。

【0075】

また、 Ar^1 が R^3 で置換されたフェニルであり、 Ar^2 が R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^3 が R^5 で置換されたフェニルであり、そして p および q の合計が 1 または 2、特に 1 である化合物も好ましい。 Ar^1 が R^3 で置換されたフェニルであり、 Ar^2 が R^4 で置換されたフェニルであり、 Ar^3 が R^5 で置換されたフェニルであり、p が 0 であり、そして q が 1 である化合物がより好ましい。

【0076】

A は、好ましくは $-O-$ である。

30

【0077】

R^3 は、好ましくは、 $-COOR^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-S(O)_{0-2}$ -アルキル、 $-S(O)_{0-2}$ -アリール、 NO_2 またはハロゲンである。 R^3 に関するより好ましい規定は、ハロゲンであり、特にフルオロまたはクロロである。

【0078】

R^4 は、好ましくは、水素、低級アルキル、 $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 COR^6 またはハロゲンであり、ここで R^6 および R^7 は、好ましくは独立して水素または低級アルキルであり、そして R^9 は好ましくは低級アルキルである。 R^4 に関するより好ましい規定は、水素またはハロゲンであり、特にフルオロまたはクロロである。

40

【0079】

R^5 は、好ましくは $-OR^6$ 、 $-O(CO)R^6$ 、 $-O(CO)OR^9$ 、 $-O(CO)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-(低級アルキレン)-COOR^6$ または $-CH=CH-COOR^6$ であり、ここで R^6 および R^7 は、好ましくは独立して水素または低級アルキルであり、そして R^9 は好ましくは低級アルキルである。 R^5 に関するより好ましい規定は、 $-OR^6$ 、 $-(低級アルキレン)-COOR^6$ または $-CH=CH-COOR^6$ であり、ここで R^6 は、好ましくは水素または低級アルキルである。

【0080】

50

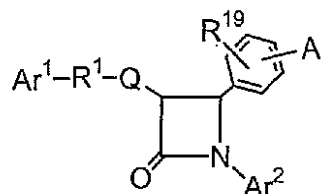
式 I I I の化合物を作製するための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例は、米国特許第 5, 6 8 8, 9 9 0 号において開示され、これは本明細書中で参考として援用される。

【0081】

別の実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せおよび方法において有用なステロール吸収インヒビターは、式 (I V) :

【0082】

【化 3 8】



(IV)

により示されるか、または式 (I V) の化合物の異性体、あるいは式 (I V) の化合物または式 (I V) の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、あるいは式 (I V) の化合物または (I V) の化合物の異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであり、ここで、上記の式 (I V) において:

A は、R² 置換ヘテロシクロアルキル、R² 置換ヘテロアリール、R² 置換ベンゾ縮合ヘテロシクロアルキル、および R² 置換ベンゾ縮合ヘテロアリールからなる群より選択され;

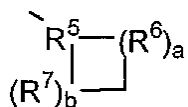
Ar¹ は、アリールまたは R³ 置換アリールであり;

Ar² は、アリールまたは R⁴ 置換アリールであり;

Q は、結合であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と一緒にあって、スピロ基:

【0083】

【化 3 9】



を形成し;そして

R¹ は、以下:

— (CH₂)_q — (ここで、q は、2 ~ 6 であり、ただし、Q がスピロ環を形成する場合、q もまた 0 または 1 であり得る);

— (CH₂)_e — G — (CH₂)_r — (ここで、G は、— O —、— C (O) —、フェニレン、— NR⁸ — または — S (O)_{0 ~ 2} — であり、e は、0 ~ 5 であり、そして r は 0 ~ 5 であり、ただし、e および r の和は、1 ~ 6 である);

— (C₂ ~ C₆ アルケニレン); および

— (CH₂)_f — V — (CH₂)_g — (ここで、V は、C₃ ~ C₆ シクロアルキレンであり、f は、1 ~ 5 であり、そして g は、0 ~ 5 であり、ただし f および g の和は、1 ~ 6 である); からなる群より選択され;

R⁵ は、以下:

【0084】

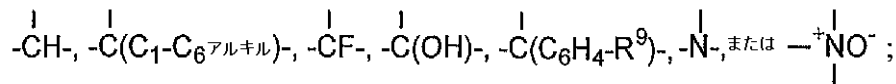
【化 4 0】

10

20

30

40



から選択される。

【0085】

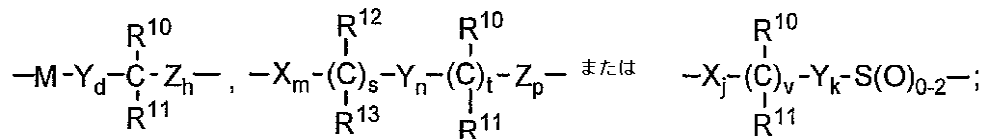
R⁶ および R⁷ は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-$ 、 $-\text{C}(\text{ジ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ および $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ からなる群より選択されるか；または、R⁵ は、隣接する R⁶ と一緒になるか、または R⁵ は隣接する R⁷ と一緒になって、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基または $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})-$ 基を形成し；

a および b は、独立して、0、1、2 または 3 であるが、ただし両方とも 0 ではない；ただし、R⁶ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ の場合、a は 1 であり；ただし、R⁷ が $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})=\text{CH}-$ の場合、b は 1 であり；ただし、a が 2 または 3 である場合、R⁶ は、同一である得るかまたは異なり得；そしてただし、b が 2 または 3 である場合、R⁷ は、同一である得るかまたは異なり得；

そして、Q が、結合の場合、R¹ はまた、以下：

【0086】

【化41】



から選択され得、ここで M は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ または $-\text{S}(\text{O})_2-$ であり；

X、Y および Z は、独立して、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})-$ および $-\text{C}(\text{ジ}(\text{C}_1\sim\text{C}_6)\text{アルキル})-$ からなる群より選択され；

R¹⁰ および R¹² は、独立して、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{O}$ 30

R¹⁶ および $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^{14}$ R¹⁵ からなる群より選択され、

R¹¹ および R¹³ は、独立して、水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル および アリール からなる群より選択されるか；または R¹⁰ および R¹¹ はともに $=\text{O}$ であるか、または R¹² および R¹³ はともに $=\text{O}$ であり；

d は 1、2 または 3 であり；

h は 0、1、2、3 または 4 であり；

s は、0 または 1 であり；t は 0 または 1 であり；m、n および p は、独立して、0～4 であり；ただし、s および t の少なくとも 1 つは 1 であり、m、n、p、s および t の和は 1～6 であり；ただし、p が 0 かつ t が 1 の場合、m、s および n の和は 1～5 であり；

そして、ただし、p が 0 および s が 1 の場合、m、t および n の和は、1～5 であり； 40

v は、0 または 1 であり；

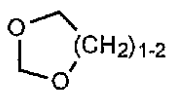
j、k および v の和が 1～5 という条件の下では、j および k は、独立して 1～5 であり；

R² は、以下：水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_{10})$ アルキル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_{10})$ アルケニル、 $(\text{C}_2\sim\text{C}_{10})$ アルキニル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_3\sim\text{C}_6)$ シクロアルケニル、R¹⁷-置換アリール、R¹⁷-置換ベンジル、R¹⁷-置換ベンジルオキシ、R¹⁷-置換アリールオキシ、ハロゲン、 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-$ 、 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキレン})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、OH、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{COR}^{14}$ 、ヒドロキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルコキシ $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、NO₂、-

$S(O)_{0 \sim 2} R^{16}$ 、 $-SO_2 NR^{14} R^{15}$ および $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) COOR^{14}$ ；からなる群より選択される環炭素原子上の 1～3 の置換基であり； R^2 が、ヘテロシクロアルキル環上の置換基である場合、 R^2 は、規定されるのと同じか、または＝

【0087】

【化 4 2】

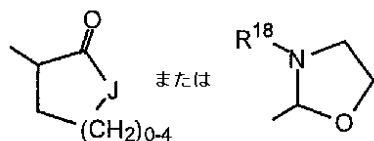


10

であり；ここで R^2 は、置換可能な環上の窒素の置換基であり、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、アリールオキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヒドロキシ、 $-(CH_2)_{1 \sim 6} CONR^{18} R^{18}$

【0088】

【化 4 3】



20

であり；

ここで、J は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR^{18}$ または $-CH_2-$ であり；

R^3 および R^4 は、以下： $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OR^{14}$ 、 $-O(CO)R^{14}$ 、 $-O(CO)OR^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 5} OR^{14}$ 、 $-O(CO)NR^{14} R^{15}$ 、 $-NR^{14} R^{15}$ 、 $-NR^{14} (CO)R^{15}$ 、 $-NR^{14} (CO)OR^{16}$ 、 $-NR^{14} (CO)NR^{15} R^{19}$ 、 $-NR^{14} SO_2 R^{16}$ 、 $-COOR^{14}$ 、 $-CONR^{14} R^{15}$ 、 $-COR^{14}$ 、 $-SO_2 NR^{14} R^{15}$ 、 $S(O)_{0 \sim 2} R^{16}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10} COOR^{14}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 10} CONR^{14} R^{15}$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン}) COOR^{14}$ 、 $-CH=CH COOR^{14}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3 の置換基からなる群から独立して選択され；

30

R^8 は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)R^{14}$ または $-COOR^{14}$ であり；

R^9 および R^{17} は、独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{14} R^{15}$ 、 OH およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～3 の基であり；

R^{14} および R^{15} は、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリールおよびアリール置換 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群より独立して選択され；

R^{16} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリールまたは R^{17} 置換アリールであり；

40

R^{18} は、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；そして

R^{19} は、水素、ヒドロキシまたは $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシである。

【0089】

上記の式 (IV) で使用されるように、「A」は、好ましくは R^2 置換の、1 または 2 の窒素原子を含むヘテロシクロアルキル 6 員環である。好ましくは、ヘテロシクロアルキル環は、ピペリジニル基、ピペラジニル基およびモルホリニル基である。環「A」は、好ましい環の窒素を介してフェニル環に結合される。好ましい R^2 置換基は、水素および低級アルキルである。 R^{19} は、好ましくは水素である。

【0090】

Ar^2 は、好ましくはフェニルまたは R^4 -フェニルであり、特に $(4-R^4)$ -置換フ

50

エニルである。R⁴の好ましい定義は、低級アルコキシ、特にメトキシ、およびハロゲン、特にフルオロである。

【0091】

Ar¹は、好ましくはフェニルまたはR³置換フェニルであり、特に(4-R³)置換フェニルである。

【0092】

-R¹-Q-の可変の組み合わせについて、いくつかの好ましい定義が存在する：

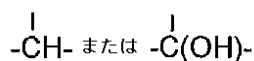
Qは、結合であり、そしてR¹は、低級アルキレン、好ましくはプロピレンであり；

Qは、上記に規定されるようなスピロ基であり、ここで好ましくは、R⁶およびR⁷は、各々エチレンであり、R⁵は、

10

【0093】

【化44】

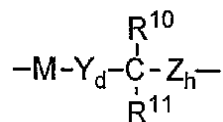


であり；

Qは、結合であり、そしてR¹は、

【0094】

【化45】



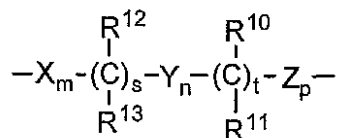
20

であり、ここで可変の基(variables)は、R¹が-O-CH₂-CH(OH)-となるように選ばれ；

Qは、結合であり、R¹は、

【0095】

【化46】



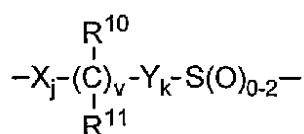
30

であり、ここで、可変の基は、R¹が-CH(OH)-(CH₂)₂-となるように選ばれ；そして

Qは、結合であり、R¹は、

【0096】

【化47】



40

であり、ここで、可変の基は、R¹が-CH(OH)-CH₂-S(O)_{0~2}-となるように選ばれる。

【0097】

式I Vの化合物を作製するための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例示は、米国特許第5,656,624号に開示され、これは本明細書中に参考として援用される。

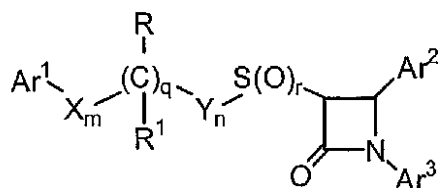
【0098】

50

別の実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せおよび方法において有用なステロール吸収インヒビターは、式（V）：

【0099】

【化48】



(V)

10

に示されるか、または式（V）の化合物の異性体、あるいは式（V）の化合物または式（V）の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式（V）の化合物または式（V）の化合物の異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであり、ここで上記の式（V）において：

Ar¹ は、アリール、R¹⁰ 置換アリールまたはヘテロアリールであり；

Ar² は、アリールまたはR⁴ 置換アリールであり；

Ar³ は、アリールまたはR⁵ 置換アリールであり；

XおよびYは、独立して、-CH₂-、-CH（低級アルキル）-および-C（ジ低級（
d i l o w e r）アルキル）-からなる群より選択され；

Rは、-OR⁶、-O（CO）R⁶、-O（CO）OR⁹または-（CO）NR⁶R⁷であり、R¹は水素、低級アルキルまたはアリールであるか；あるいはRおよびR¹は一緒になって、=Oであり；

qは0または1であり；

rは0、1または2であり；

mおよびnは、独立して、0、1、2、3、4または5であり、ただし、m、nおよびqの和は1、2、3、4、または5であり；

R⁴は、低級アルキル、-OR⁶、-O（CO）R⁶、-O（CO）OR⁹、-O（CH₂）_{1~5}OR⁶、-O（CO）NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶（CO）R⁷、-
NR⁶（CO）OR⁹、-NR⁶（CO）NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S（O）_{0~2}R⁹、-O（CH₂）_{1~10}-COOR⁶、-O（CH₂）_{1~10}CONR⁶R⁷、-（低級アルキレン）COOR⁶および-CH=CH-COOR⁶からなる群より独立して選択される1~5の置換基であり；

R⁵は、-OR⁶、-O（CO）R⁶、-O（CO）OR⁹、-O（CH₂）_{1~5}OR⁶、-O（CO）NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶（CO）R⁷、-NR⁶（CO）OR⁹、-NR⁶（CO）NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、S（O）_{0~2}R⁹、-O（CH₂）_{1~10}-COOR⁶、-O（CH₂）_{1~10}CONR⁶R⁷、-CF₃、-CN、-NO₂、ハロゲン、-（低級アルキレン）COOR⁶および-CH=CH-COOR⁶からなる群より独立して選択される1~5の置換基であり；

R⁶、R⁷およびR⁸は、ハロゲン、低級アルキル、アリールおよびアリール置換低級アルキルからなる群より独立して選択され；

R⁹は、低級アルキル、アリールまたはアリール置換低級アルキルであり；そして

R¹⁰は、低級アルキル、-OR⁶、-O（CO）R⁶、-O（CO）OR⁹、-O（CH₂）_{1~5}OR⁶、-O（CO）NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-NR⁶（CO）R⁷、-NR⁶（CO）OR⁹、-NR⁶（CO）NR⁷R⁸、-NR⁶SO₂R⁹、-COOR⁶、-CONR⁶R⁷、-COR⁶、-SO₂NR⁶R⁷、-S（O）_{0~2}R⁹、-O（CH₂）_{1~10}-COOR⁶、-O（CH₂）_{1~10}CONR⁶R⁷、-CF₃

50

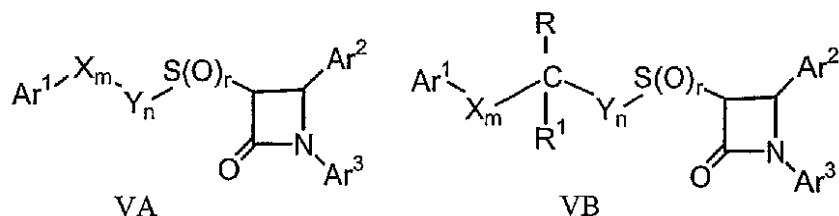
、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群より独立して選択される 1～5 の置換基である。

【0100】

式 V の範囲内において、好ましい 2 つの構造が挙げられる。式 VA において、 q は、0 であり、残りの可変の基は、上記に規定されたとおりであり、そして式 VB において、 q は、1 でありそして残りの可変の基は、上記に規定されたとおりである：

【0101】

【化 49】



10

R^4 、 R^5 および R^{10} は、それぞれ好ましくは上記に示されるような 1～3 の独立して選択される置換基である。好ましい式 (V) の化合物は、 Ar^1 がフェニル、 R^{10} 置換フェニルまたはチエニル、特に $(4-R^{10})$ 置換フェニルまたはチエニルが好ましい。 Ar^2 は、好ましくは R^4 置換フェニル、特に $(4-R^4)$ 置換フェニルである。 Ar^3 は、好ましくはフェニルまたは R^5 置換フェニル、特に $(4-R^4)$ 置換フェニルである。 Ar^1 が R^{10} 置換フェニルの場合、 R^{10} は、好ましくはハロゲン、特にフルオロである。 Ar^2 が、 R^4 置換フェニルの場合、 R^4 は好ましくは $-\text{OR}^6$ であり、とくにここで、 R^6 は、ハロゲンまたは低級アルキルである。 Ar^3 が、 R^5 置換フェニルの場合、 R^5 は、好ましくはハロゲン、特にフルオロである。特に好ましい式 (V) の化合物は、 Ar^1 が、フェニル、4-フルオロフェニルまたはチエニルであり、 Ar^2 は、4-(アルコキシまたはヒドロキシ)フェニルであり、そして Ar^3 は、フェニルまたは 4-フルオロフェニルである。

20

【0102】

X および Y は、それぞれ好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ である。 m 、 n および q の和は、好ましくは 2、3 または 4 であり、より好ましくは 2 である。 q が 1 の場合、 n は、好ましくは 1～5 である。

30

【0103】

X 、 Y 、 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 についての優先度は、式 (VA) および (VB) の各々において同一である。

【0104】

式 (VA) の化合物において、 m および n の和は、好ましくは 2、3 または 4 であり、より好ましくは 2 である。さらに好ましい化合物は、 m および n の和が 2 であり、そして r は 0 または 1 である。

【0105】

式 (VB) の化合物において、 m および n の和は、好ましくは 1、2 または 3 であり、より好ましくは 1 である。特に好ましい化合物は、 m が 0 であり、そして n が 1 である。 R^1 は、好ましくは、水素であり、 R は好ましくは $-\text{OR}^6$ であり、ここで R^6 は、水素、またはヒドロキシルに容易に代謝可能な基 (例えば、上記に規定される、 $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ および $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$) であるか、または R および R^1 は、一緒になって、1 つの $=\text{O}$ 基を形成する。

40

【0106】

式 V の化合物を作製するための方法は、当業者に周知である。適切な方法の非限定的な例示は、米国特許第 5,624,920 号に開示され、これは本明細書中に参考として援用される。

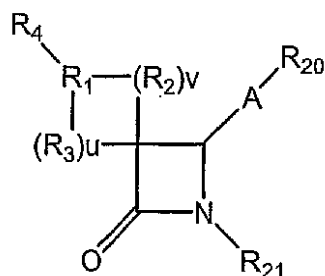
【0107】

50

別の実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せおよび方法において有用なステロール吸収インヒビターは、式 (V I) :

【0108】

【化50】



10

(VI)

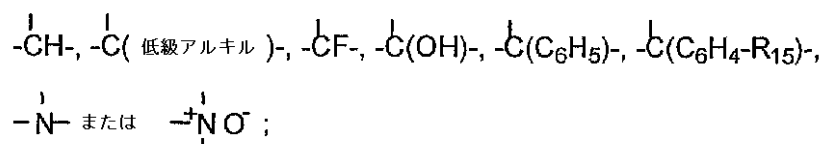
に示されるか、または式 (V I) の化合物の異性体、あるいは式 (V I) の化合物または式 (V I) の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (V I) の化合物または式 (V I) の化合物の異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであり、ここで上記の式 (V I) において :

R₁ は、

【0109】

【化50A】

20



であり、

R₂ および R₃ は、以下 : -CH₂ -, -CH (低級アルキル) -, -C (ジ低級アルキル) -, -CH=CH- および - (低級アルキル) =CH- からなる群より独立して選択されるか ; または R₁ が隣の R₂ と一緒になるかもしくは R₁ が隣の R₃ と一緒になって

30

-CH=CH- 基または -CH=C (低級アルキル) - 基を形成し ;
u および v は、独立して 0、1、2 または 3 であるが、ただし共に 0 ではなく ; ただし、R₂ が -CH=CH- または -C (低級アルキル) =CH- の場合、v は 1 であり ; ただし、R₃ が、-CH=CH- または -C (低級アルキル) =CH- の場合、u は 1 であり ; ただし、v が 2 または 3 の場合、R₂ は、同一かまたは異なり得 ; そして、ただし u が 2 または 3 の場合、R₃ は、同一であるかまたは異なり得 ;

R₄ は、B - (CH₂)_m C(O) - (ここで、m は 0、1、2、3、4 または 5 である) ; B - (CH₂)_q - (ここで、q は、0、1、2、3、4、5 または 6 である) ; B - (CH₂)_e - Z - (CH₂)_r - (ここで、Z は、-O-, -C(O)-, フェニレン、-N(R₈)- または -S(O)_{0~2}- であり、e は、0、1、2、3、4 または 5 であり、そして r は、0、1、2、3、4 または 5 であり、ただし e および r の和は、0、1、2、3、4、5 または 6 である) ; B - (C₂ ~ C₆ アルケニレン) - ; B - (C₄ ~ C₆ アルカジエニレン (alkadienylen)) - ; B - (CH₂)_t - Z - (C₂ ~ C₆ アルケニレン) - (ここで、Z は、上記で規定されたとおり) であり、t は、0、1、2 または 3 であり、ただし t とアルケニレン鎖中の炭素原子との数の和は、2、3、4、5 または 6 である) ; B - (CH₂)_f - V - (CH₂)_g - (ここで、V は、C₃ ~ C₆ シクロアルキレンであり、f は、1、2、3、4 または 5 であり、そして g は、0、1、2、3、4 または 5 であり、ただし、f と g との和は、1、2、3、4、5 または 6 である) ; B - (CH₂)_t - V - (C₂ ~ C₆ アルケニレン) - または B - (C₂ ~ C₆ アルケニレン) - V - (CH₂)_t - (ここで、V および t は、上記に規

40

50

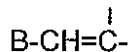
定されるとおりであり、ただし t とアルケニレン鎖に中の炭素原子の数の和は、2、3、4、5または6である）； $B-(CH_2)_a-Z-(CH_2)_b-V-(CH_2)_d-$ （ここで、 Z および V は、上記に規定されるとおりであり、そして a 、 b および d は、独立して、0、1、2、3、4、5または6である）、ただし、 a 、 b および d の和は、0、1、2、3、4、5または6であり；あるいは $T-(CH_2)_s-$ （ここで、 T は、炭素数3～6のシクロアルキルでありそして、 s は、0、1、2、3、4、5または6である）から選択されるか；あるいは

R_1 および R_4 は、一緒になって、基：

【0110】

【化51】

10



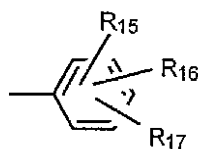
を形成し；

B は、インダニル、インデニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、ヘテロアリールまたは W -置換ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロアリールは、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チエニル、オキサゾリルおよびフラニル、ならびに窒素含有ヘテロアリールについては、その N -オキシドまたは

【0111】

【化52】

20



からなる群より選択され

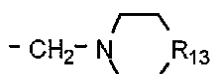
W は、環炭素原子上の置換について、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、アルコシカルボニルアルコキシ、（低級アルコキシイミノ）-低級アルキル、低級アルカンジオイル（*alkanedioyl*）、低級アルキル低級アルカンジオイル、アリルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、ベンジル、 R_7 -ベンジル、ベンジルオキシ、 R_7 -ベンジルオキシ、フェノキシ、 R_7 -フェノキシ、ジオキサラニル（*dioxolanyl*）、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレニルオキシ、 OH 、ハロゲノ、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 $R_{11}O_2SNH-$ 、 $(R_{11}O_2S)_2N-$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_0 \sim 2R_8$ 、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシメチル、 $-C(O)R_{12}$ 、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-CH=CHC(O)R_{12}$ 、-低級アルキレン- $C(O)R_{12}$ 、 $R_{10}C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-、 $N(R_8)(R_9)C(O)$ （低級アルキレニルオキシ）-および

30

40

【0112】

【化53】



からなる群より選択される1～3の置換基であり、そして、置換ヘテロアリール環窒素原子上の置換は、存在する場合、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(O)R_{10}$ 、 OH 、 $N(R_8)(R_9)$ -低級アルキレン、 $N(R_8)(R_9)$ -低

50

級アルキレニルオキシ-、 $-S(O)_2NH_2$ および 2-(トリメチルシリル)-エトキシメチルからなる群より選択され；

R_7 は、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 OH および ハロゲノからなる群より独立して選択される 1~3 の基であり；

R_8 および R_9 は、 H または低級アルキルから独立して選択され；

R_{10} は、低級アルキル、フェニル、 R_7 -フェニル、ベンジルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

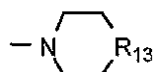
R_{11} は、 OH 、低級アルキル、フェニル、ベンジル、 R_7 -フェニルまたは R_7 -ベンジルから選択され；

R_{12} は、 H 、 OH 、アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、

10

【0113】

【化54】



、 $-N(R_8)(R_9)$ 、低級アルキル、フェニルまたは R_7 -フェニルから選択され；

R_{13} は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N$ (低級アルキル) - または $-NC(O)$

R_{19} から選択され；

R_{15} 、 R_{16} および R_{17} は、 H および W について規定された基からなる群より独立して選択されるか；または R_{15} は水素でありそして R_{16} および R_{17} は、それらが結合している隣接する炭素原子と一緒にあって、ジオキサソラニル環を形成し；

20

R_{19} は、 H 、低級アルキル、フェニルまたはフェニル低級アルキルであり；そして

R_{20} および R_{21} は、フェニル、 W -置換フェニル、ナフチル、 W -置換ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、ベンゾジオキサリル、ヘテロアリール、 W -置換ヘテロアリール、ベンゾ縮合ヘテロアリール、 W -置換ベンゾ縮合ヘテロアリールおよびシクロプロピルからなる群より独立して選択され、ここでヘテロアリールは、上記に規定されるとおりである。

【0114】

式 V I の好ましい化合物の 1 つの群は、 R_{21} が、以下から選択される化合物である：フェニル、 W -置換されたフェニル、インダニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリルまたはシクロプロピル、

30

ここで W は、低級アルキル、低級アルコキシ、 OH 、ハロゲノ、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 NO_2 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_0 \sim 2$ - (低級アルキル)、 $-COOR_{19}$ 、 $-CON(R_8)(R_9)$ 、 $-COR_{12}$ 、フェノキシ、ベンジルオキシ、 $-OCF_3$ 、 $-CH=C(O)R_{12}$ または t -ブチルジメチルシリルオキシであり、ここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} および R_{19} は、式 I V で定義される通りである。 W が、2 個または 3 個の置換基である場合、この置換基は、同じであり得るかまたは異なり得る。

【0115】

40

式 V I の好ましい化合物の別の群は、 R_{20} が、フェニルまたは W -置換されたフェニルである化合物であり、ここで W の好ましい意味は、 R_{21} の好ましい定義のために上記で定義される通りである。

【0116】

より好ましくは、式 V I の化合物であり、ここで R_{20} は、フェニルまたは W -置換されたフェニルであり、そして R_{21} が、フェニル、 W -置換されたフェニル、インダニル、ベンゾフラニル、ベンゾジオキサリル、テトラヒドロナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリルまたはシクロプロピルであり； W は、低級アルキル、低級アルコキシ、 OH 、ハロゲノ、 $-N(R_8)(R_9)$ 、 $-NHC(O)OR_{10}$ 、 $-NHC(O)R_{10}$ 、 NO_2 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_0 \sim 2$ - (低級アルキル)、-

50

COOR_{19} 、 $-\text{CON}(\text{R}_8)(\text{R}_9)$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、フェノキシ、ベンジルオキシ、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{OCF}_3$ または *tert*-ブチルージメチルシルキオキシであり、ここで W が 2 個または 3 個の置換基である場合、この置換基は、同じであり得るかまたは異なり得、そしてここで、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{12} および R_{19} は、式 VI で定義される通りである。

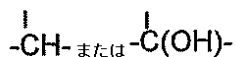
【0117】

好ましくはまた、式 VI の化合物であり、ここで R_1 は、

【0118】

【化54A】

10



である。

【0119】

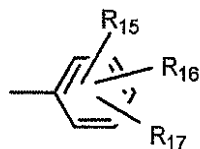
式 VI の好ましい化合物の別の群は、 R_2 および R_3 がそれぞれ $-\text{CH}_2-$ であり、および u および v の合計が、2、3 または 4 である化合物であり、 $u = v = 2$ がより好ましい。

R_4 は、好ましくは $\text{B}-(\text{CH}_2)_q-$ または $\text{B}-(\text{CH}_2)_e-\text{Z}-(\text{CH}_2)_r-$ であり、ここで、 B 、 Z 、 q 、 e および r は、上記に記載される通りである。 B は、好ましくは、

20

【0120】

【化55】



であり、ここで R_{16} および R_{17} は、それぞれ水素であり、そしてここで R_{15} は、好ましくは、 H 、 OH 、低級アルコキシ、特にメトキシまたはハロゲノ、特にクロロである。

30

【0121】

好ましい Z は、 $-\text{O}-$ であり、 e は 0 であり、そして r は 0 である。

【0122】

好ましい q は、0 ~ 2 である。

【0123】

R_{20} は、好ましくは、フェニルまたは W -置換されたフェニルである。

【0124】

R_{20} の好ましい W 置換基は、低級アルコキシ、特にメトキシおよびエトキシ、 OH および $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{12}$ であり、ここで R_{12} は、好ましくは低級アルコキシである。

40

【0125】

好ましくは、 R_{21} は、フェニル、低級アルコキシ-置換されたフェニル、および F -フェニルから選択される。

【0126】

特に好ましくは、式 VI の化合物であり、ここで R_1 は、

【0127】

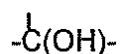
【化55A】



または

【0128】

【化55B】



10

であり、 R_2 および R_3 は、それぞれ $-\text{CH}_2-$ であり、 $u = v = 2$ であり、 R_4 は、 $B-(\text{CH}_2)_q-$ であり、ここで B は、フェニルまたは低級アルコキシまたはクロロによって置換されたフェニルであり、 q は、 $0 \sim 2$ であり、 R_{20} は、フェニル、 OH -フェニル、低級アルコキシ置換されたフェニルまたは低級アルコシカルボニル置換されたフェニルであり、そして R_{21} は、フェニル、低級アルコキシ置換されたフェニルまたは F -フェニルである。

【0129】

式 VI の化合物を作る方法は、当業者に周知である。適切な方法の限定されない例は、米国特許第 5,698,548 号に記載され、これは本明細書中で参考として援用する。

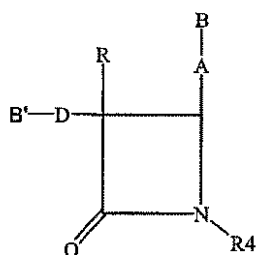
【0130】

20

別の実施形態において、組成物中の有用なステロール阻害剤、治療的組み合わせおよび本発明の方法は、式 (VIIA) および (VIIB) :

【0131】

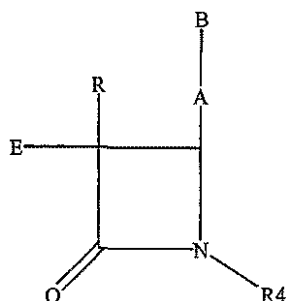
【化56】



30

(VIIA)

および



40

(VIIB)

あるいは式 (VIIA) または (VIIB) の化合物の異性体、あるいは式 (VIIA) もしくは (VIIB) の化合物または式 (VIIA) または (VIIB) の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは式 (VIIA) または (VIIB) の化合物、式 (VIIA) または (VIIB) の化合物の異性体、塩または溶媒和物のプロドラッグによって表され、

50

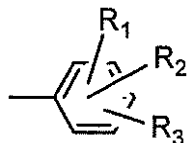
ここで上記の式 (V I I A) または (V I I B) において：

A は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ または $-(\text{CH}_2)_p-$ であり、ここで p は、0、1 または 2 であり；

B は、

【0132】

【化57】



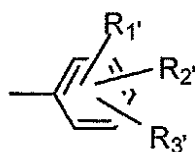
10

であり

B' は、

【0133】

【化58】



20

であり

D は、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ または $-(\text{CH}_2)_q-$ であり、ここで m は、1、2、3、または 4 であり、そして q は、2、3、または 4 であり；

E は、 $\text{C}_{10} \sim \text{C}_{20}$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_9 \sim \text{C}_{19})-$ アルキルであり、ここでアルキルは、直鎖または分枝鎖、飽和または 1 つ以上の二重結合を含み；

R は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{15}$ アルキル、直鎖または分枝鎖、飽和または 1 つ以上の二重結合を含むか、または $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$ であり、ここで r は、0、1、2、または 3 であり；

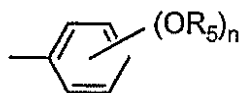
30

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_1' 、 R_2' および R_3' は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、ハロゲノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ からなる群より独立して選択され；

R_4 は、

【0134】

【化59】



40

であり、ここで n は、0、1、2、または 3 であり；

R_5 は、低級アルキルであり；そして

R_6 は、 OH 、低級アルキル、フェニル、ベンジルまたは置換されたフェニルであり、ここで置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、ハロゲノ、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノからなる群より独立して選択される 1～3 個の基である。

【0135】

好ましくは、式 (V I I A) の化合物であり、ここで R は、水素、飽和またはモノ不飽和

50

C₁ ~ C₁₀ アルキルまたはフェニルである。式 (V I I A) の好ましい化合物の別の群は、Dが、プロピル（すなわち、 $-(CH_2)_q-$ として q は 3 である）である化合物である。式 (V I I A) の好ましい化合物の第 3 の群は、R₄ が、p-メトキシフェニルまたは 2, 4, 6-トリメトキシフェニルである化合物である。式 (V I I A) の好ましい化合物のなお別の群は、Aが、エチレンまたは結合である（すなわち、 $-(CH_2)_p-$ 、ここで p は、0 である）化合物である。R₁、R₂、および R₃ は、好ましくはそれぞれ水素であり、好ましくは、R₁ は、水素、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシアミノまたは t-ブトキシカルボニル-アミノであり、そして R₂ および R₃ は、それぞれ水素である。

【0136】

10

より好ましくは、式 (V I I A) の化合物であり、ここで R₁、R₂、および R₃ は、それぞれ水素であり；R₁ は、水素、ヒドロキシ、ニトロ、低級アルコキシ、アミノまたは t-ブトキシカルボニル-アミノであり、そして R₂ および R₃ は、それぞれ水素であり；R は、水素、エチルまたはフェニルであり；D は、プロピルであり；R₄ は、p-メトキシフェニルまたは 2, 4, 6-トリメトキシフェニルであり；そして A は、エチレンまたは結合である。

【0137】

式 (V I I A) の好ましい化合物は、以下の表に示される（ここで、B' はフェニルである）：

【0138】

20

【表 1】

D	R	A	B	R ₄
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-MeO- フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	フェニル	---	フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	H	---	フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-OH- フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	H	エチレン	p-MeO- フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	H	---	3-MeO- フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	エチル	---	フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	フェニル	---	フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	エチル	---	フェニル	2,4,6-トリ-MeO- フェニル
-(CH ₂) ₃ -	メチル	---	フェニル	p-MeO-フェニル
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-NH ₂ - フェニル	p-MeO-フェニル

30

40

(3 R, 4 S) の絶対的な立体化学を有する、上記の表で第 1 に記載された化合物が、より好ましい。

【0139】

50

式 (V I I B) の好ましい化合物は、R が水素、メチル、エチル、フェニルまたはフェニルプロピルである化合物である。式 (V I I B) の好ましい化合物の別の群は、R₄ が、p-メトキシフェニルまたは 2, 4, 6-トリメトキシフェニルである化合物である。式 (V I B) の好ましい化合物のまだ別の群は、A が、エチレンまたは結合である化合物である。式 (V I I B) の好ましい化合物のなお別の群は、E が、デシル、オレオイルまたは 7-Z-ヘキサデセニルである化合物である。好ましくは、R₁、R₂ および R₃ は、それぞれ水素である。

【0140】

式 (V I I B) のより好ましい化合物は、R が、水素、メチル、エチル、フェニルまたはフェニルプロピルであり；R₄ が、p-メトキシフェニルまたは 2, 4, 6-トリメトキシフェニルであり；A が、エチレンまたは結合であり；E が、デシル、オレオイルまたは 7-Z-ヘキサデセニルであり、そして R₁、R₂ および R₃ は、それぞれ水素である、化合物である。 10

【0141】

式 (V I I B) の好ましい化合物は、E がデシルであり、R が、水素であり、B-A が、フェニルであり、そして R₄ が、p-メトキシフェニルである化合物である。

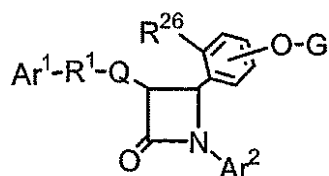
【0142】

別の実施形態において、組成物中の有用なステロール阻害剤、治療的組み合わせおよび本発明の方法は、式 (V I I I) :

【0143】

20

【化60】



(V I I I)

または式 (V I I I) の化合物の異性体、あるいは式 (V I I I) の化合物または式 (V I I I) の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、または式 (V I I I) の化合物の、またはその異性体、あるいは式 (V I I I) の化合物の塩または溶媒和物のプロドラッグによって表され、 30

ここで上記の式 (V I I I) において：

R^{2 6} は、H または O G¹ であり；

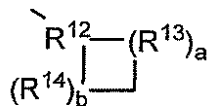
G および G¹ は、以下からなる群から独立して選択される：

【0144】

【化61】



【化 6 2】



を形成し；そして

R^1 は、以下からなる群から選択される：

—(CH₂)_q—、ここで q は、2～6 であり、ただし、Q がスピロ環を形成する場合、q はまた 0 または 1 であり得る；

—(CH₂)_e—E—(CH₂)_r—、ここで E は、—O—、—C(O)—、フェニレン、—NR^{2 2}—または—S(O)_{0～2}—であり、e は 0～5 であり、そして r は 0～5 であり、ただし、e および r の合計は、1～6 である；

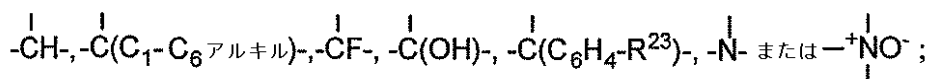
—(C₂～C₆) アルケニレン；および

—(CH₂)_f—V—(CH₂)_g—、ここで V は、C₃～C₆ シクロアルキレンであり、f は、1～5 であり、そして g は、0～5 であり、ただし、f および g の合計は、1～6 であり；

$R^{1 2}$ は、

【0 1 4 6】

【化 6 3】



であり、

$R^{1 3}$ および $R^{1 4}$ は、—CH₂—、—CH(C₁～C₆ アルキル)—、—C(ジ—(C₁～C₆) アルキル)—CH=CH—および—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—からなる群から独立して選択されるか；あるいは $R^{1 2}$ が隣接する $R^{1 3}$ と共に、または $R^{1 2}$ が隣接する $R^{1 4}$ と共に、—CH=CH—基または—CH=C(C₁～C₆ アルキル)—基を形成し；

a および b は、独して 0、1、2、または 3 であり、ただし、両方が 0 ではなく；

ただし、 $R^{1 3}$ が、—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、a は 1 であり；

ただし、 $R^{1 4}$ が、—CH=CH—または—C(C₁～C₆ アルキル)=CH—である場合、b は 1 であり；

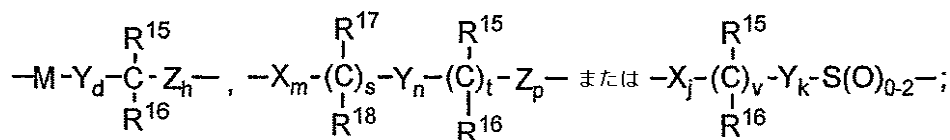
ただし、a が、2 または 3 である場合、 $R^{1 3}$ は、同じかまたは異なり得；そして

ただし、b が、2 または 3 である場合、 $R^{1 4}$ は、同じかまたは異なり得；

そして Q が結合である場合、 R^1 はまた、以下であり得

【0 1 4 7】

【化 6 4】



M は、—O—、—S—、—S(O)—または—S(O)₂—であり；

X、Y および Z は、—CH₂—、—CH(C₁～C₆) アルキル—および—C(ジ—(C₁～C₆) アルキル)—からなる群から独立して選択され；

$R^{1 0}$ はおよび $R^{1 1}$ は、1～3 個の置換基からなる群から独立して選択され、この 1～3 個の置換基は、(C₁～C₆) アルキル、—OR^{1 9}、—O(CO)R^{1 9}、—O(C

10

20

30

40

50

$\text{O}) \text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 5} \text{OR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO}) \text{R}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO}) \text{OR}^{21}$ 、 $-\text{NR}^{19}(\text{CO}) \text{NR}^{20} \text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{19} \text{SO}_2 \text{R}^{21}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CONR}^{19} \text{R}^{20}$ 、 $-\text{COR}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{0 \sim 2} \text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10} \text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 10} \text{CONR}^{19} \text{R}^{20}$ 、 $-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキレン})-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ およびハロゲンからなる群から独立して選択され；

R^{15} および R^{17} は、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{R}^{19}$ 、 $-\text{O}(\text{CO}) \text{OR}^{21}$ および $-\text{O}(\text{CO}) \text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ からなる群から独立して選択され；

R^{16} および R^{18} は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルおよびアリールからなる群から独立して選択されるか；または R^{15} および R^{16} は共に $=\text{O}$ であるか、または R^{17} および R^{18} は共に $=\text{O}$ であり；

d は、1、2 または 3 であり；

h は、0、1、2、3、または 4 であり；

s は、0 または 1 であり； t は、0 または 1 であり； m 、 n および p は、独立して 0 ～ 4 であり；

ただし、 s および t の少なくとも 1 つは、1 であり、そして m 、 n 、 p 、 s および t の合計は、1 ～ 6 であり；

ただし、 p が 0 であり、そして t が 1 である場合、 m 、 s および n の合計は、1 ～ 5 であり；そしてただし、 p が 0 であり、そして s が 1 である場合、 m 、 t および n の合計は、1 ～ 5 であり；

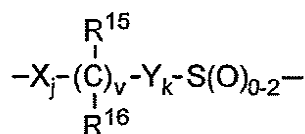
v は 0 または 1 であり；

j および k は、独立して 1 ～ 5 であり、ただし、 j 、 k および v の合計は、1 ～ 5 であり；

そして Q が結合であり、そして R^{14} が

【0148】

【化65】



である場合、 Ar^1 はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R^{19} および R^{20} は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリールおよびアリールー置換された $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{21} は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリールまたは R^{24} ー置換されたアリールであり；

R^{22} は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、アリール $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O}) \text{R}^{19}$ または $-\text{COOR}^{19}$ であり；

R^{23} および R^{24} は、独立して 1 ～ 3 個の基であり、この 1 ～ 3 個の基は、 H 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{19} \text{R}^{20}$ 、 $-\text{OH}$ およびハロゲンからなる群から独立して選択され；そして

R^{25} は、 H 、 $-\text{OH}$ 、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルコキシである。

【0149】

Ar^2 は、好ましくはフェニルまたは R^{11} ーフェニル（特に $(4-\text{R}^{11})$ 置換されたフェニル）である。 R^{11} の好ましい定義は、低級アルコキシ（特にメトキシ）およびハロゲン（特にフルオロ）である。

【0150】

30

50

Ar^1 は、好ましくはフェニルまたは R^{10} - 置換フェニル（特に $(4-R^{10})$ 置換フェニル）である。好ましい R^{10} は、ハロゲンであり、そして、より好ましくはフルオロである。

【0151】

可変基 (variable) の $-R^1-Q-$ の組合せに関するいくつかの好ましい定義がある：

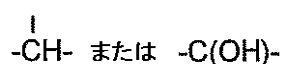
Q は結合であり、そして、 R^1 は低級アルキレン（好ましくはプロピレン）である；

Q は上記で定義されたようなスピロ基であり、ここで、好ましくは、 R^{13} および R^{14} は各々エチレンであり、そして、 R^{12} は

【0152】

【化66】

10



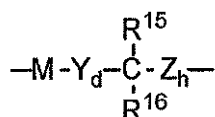
であり、そして R^1 は $-(CH_2)_q-$ である（ここで、 q は 0 ~ 6 である）；

Q は結合であり、そして、 R^1 は

【0153】

【化67】

20



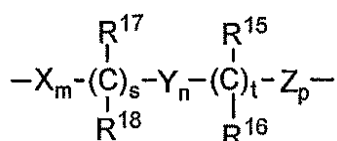
であり、ここで、可変基は R^1 が $-O-CH_2-CH(OH)-$ であるように選択される；

Q は結合であり、そして R^1 は

【0154】

【化68】

30



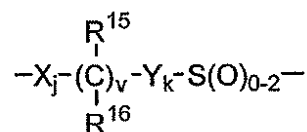
であり、ここで、可変基は R^1 が $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ であるように選択される；そして

Q は結合であり、そして R^1 は

【0155】

【化69】

40



であり、ここで、可変基は、 R^1 が $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$ であるように選択される。

【0156】

従って、式 (V I I I) の好ましい化合物は、G および G^1 が上記で定義されたとおりであり、そして、残りの可変基が以下の定義を有するもの：

50

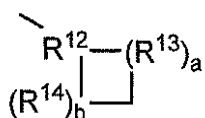
Ar^1 はフェニルまたは R^{10} 置換フェニルであって、ここで、 R^{10} は、ハロゲンである；

Ar^2 は、フェニルまたは R^{11} -フェニルであって、ここで、 R^{11} は、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 個～3 個の置換基である；

Q は結合であり、そして、 R^1 は低級アルキレンである；アゼチジノンの 3 位環炭素を有する Q は、基

【0157】

【化70】

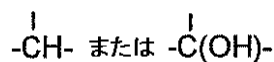


10

を形成し、ここで、好ましくは、 R^{13} および R^{14} は各々エチレンであり、そして、 a および b は各々 1 であり、ここで、 R^{12} は

【0158】

【化71】



20

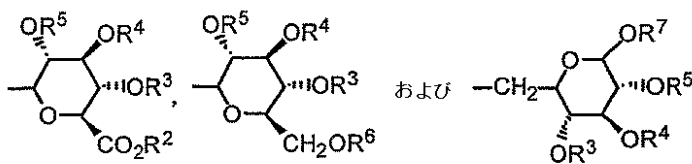
である；Q は結合であり、そして、 R^1 は $-O-CH_2-CH(OH)-$ である；Q は結合であり、そして、 R^1 は $-CH(OH)-(CH_2)_2-$ であるか；または Q は結合であり、そして、 R^1 は $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-$ である。

【0159】

式

【0160】

【化72】



30

の G 基および G^1 基のための好ましい可変基は以下のとおりである：

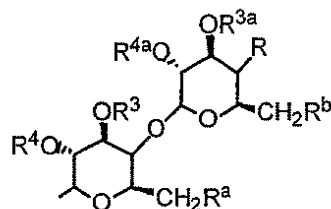
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群から独立して選択される。

【0161】

式

【0162】

【化73】



40

の基 G または基 G^1 のための好ましい可変基は以下のとおりである：

50

R^3 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群から独立して選択される；

R 、 R^a および R^b は、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 W は、 $-O-C(O)-$ または $-O-C(O)-NR^{31}-$ であり、 R^{31} は H であり、そして、 R^{30} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_4$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 T 、 $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または、1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくは ($C_1 \sim C_6$) アルキル基で置換されている T 、または、1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくは ($C_1 \sim C_6$) アルキル基で置換されている $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

10

【0163】

好ましい R^{30} 置換基は、以下からなる群から選択される：2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-メチルフェニル、2-チエニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、チアゾール-2-イル-メチル、2-フリル、2-メトキシカルボニルブチルおよびフェニル。

【0164】

R 、 R^a および R^b の好ましい組合せは、以下のとおりである：

1) R 、 R^a および R^b は、独立して $-OH$ または $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であって、特にここで、 R^a は $-OH$ であり、そして、 R および R^b は $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、そして、 R^{30} は上記で同定された好ましい置換基から選択されるか、またはここで、 R および R^a は各々 $-OH$ であり、そして R^b は $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、ここで、 R^{30} は、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニルである；

20

2) R^a は $-OH$ 、ハロゲン、アジドまたは ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであって、 R^b は H、ハロゲン、アジドまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) -アルコキシであり、そして R は $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、特に、 R^a が $-OH$ 、 R^b が H および R^{30} が 2-フルオロフェニルである、化合物である。

【0165】

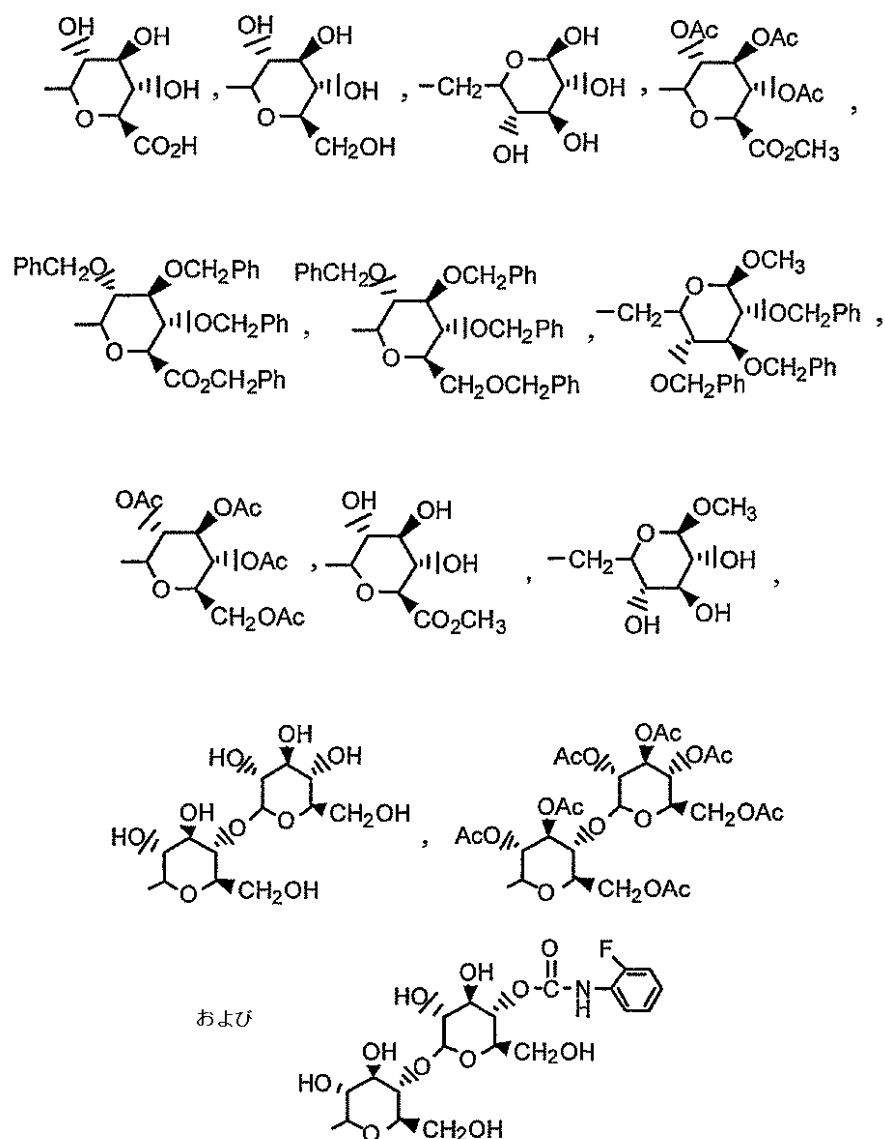
3) R 、 R^a および R^b は独立して、 $-OH$ または $-O-C(O)-R^{30}$ であり、そして R^{30} は ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 T または 1 個もしくは 2 個のハロゲンもしくは ($C_1 \sim C_6$) アルキル基によって置換された T であり、特に、 R が $-OH$ であり、かつ R^a および R^b が $-O-C(O)-R^{30}$ (R^{30} は 2-フリルである) である化合物である；

30

4) R 、 R^a および R^b は独立して $-OH$ またはハロゲンである。好ましい化合物の 3 つのさらなるクラスは、 C^1 ' アノマーオキシが β であり、 C^2 ' アノマーオキシが β であり、そして、 R 基が α であるクラスである。 G および G^1 は、好ましくは以下から選択され：

【0166】

【化74】



10

20

30

ここで、Ac はアセチルであり、そして Ph はフェニルである。

【0167】

好ましくは、R^{2 6} は H または OH であり、より好ましくは H である。-O-G 置換基は、好ましくは、この置換基が結合されるフェニル環の 4 位にある。

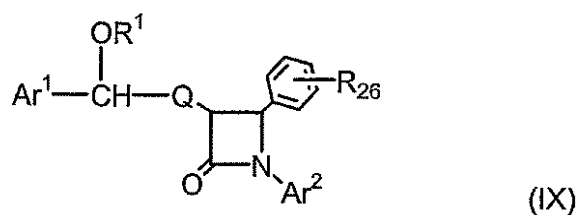
【0168】

別の実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せおよび方法において有用なステロールインヒビターは、以下の式 (IX) :

【0169】

【化 7 5】

40



(IX)

または式 (IX) の化合物の異性体、または式 (IX) の化合物もしくは式 (IX) の化合物の異性体の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物、または式 (IX) の化合物もしくは式 (IX) の化合物の異性体、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであり、式中、

50

R^{2-6} は以下からなる群から選択される：

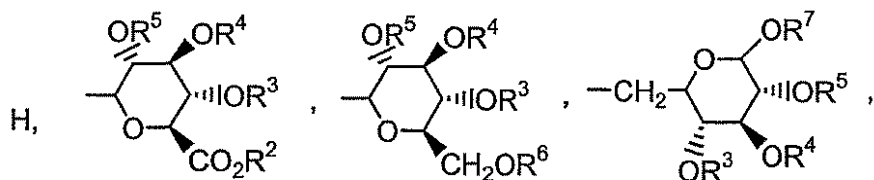
- a) OH；
- b) CH_3 ；
- c) フッ素、および
- d) 塩素。

【0170】

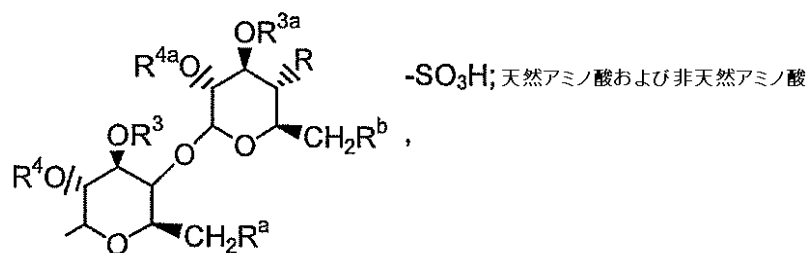
R^1 は以下からなる群から選択される：

【0171】

【化76】



10



20

R 、 R^a および R^b は、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ -アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群から独立して選択され；

W は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-N(R^{31})-$ 、 $-NH-C(O)-N(R^{31})-$ および $-O-C(S)-N(R^{31})-$ からなる群から独立して選択される；

R^2 および R^6 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリールおよびアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

30

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{3a} および R^{4a} は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $-C(O)$ アリールからなる群から独立して選択され；

R^{30} は、 R^{32} 置換された T、 R^{32} 置換された T- $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換された $(C_2 \sim C_4)$ アルケニル、 R^{32} 置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 R^{32} 置換された $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルおよび R^{32} 置換された $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

R^{31} は、H および $(C_1 \sim C_4)$ アルキルからなる群から独立して選択される；

T は、フェニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリルおよびピリジリルからなる群から独立して選択され；

40

R^{32} は、H、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-OH$ 、フェノキシ、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、メチレンジオキシ、オキソ、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルファニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルフィニル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルスルホニル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-N(C_1 \sim C_4)$ アルキル $_2$ 、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシおよびピロリジニルカルボニルからなる群から独立して選択される 1 個～3 個の置換基から独立して選択されるか；あるいは、 R^{32} は共有結合であり、そして、 R^{31} 、 R^{31} が結合している窒素および R^{32} は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、N-メチル-ピペラジニル基、インドリニル基もしくはモルホリニル基、または (

50

C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニル置換されたピロリジニル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニル置換されたピペリジニル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニル置換されたN-メチルピペラジニル基、(C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニル置換されたインドリニル基もしくは(C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニル置換されたモルホリニル基を形成する；

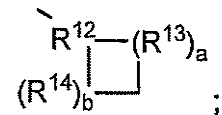
A r¹ はアリールまたはR^{1 0} 置換されたアリールであり；

A r² はアリールまたはR^{1 1} 置換されたアリールであり；

Qは-(CH₂)_q-(qは2~6である)であるか、またはアゼチジノンの3位の環炭素とともにスピロ基

【0172】

【化77】

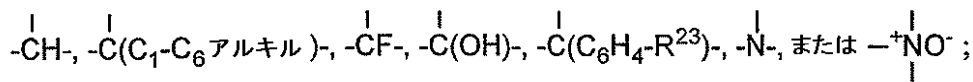


を形成し；

R^{1 2} は、

【0173】

【化78】



であり；

R^{1 3} およびR^{1 4} は、-CH₂-, -CH(C₁ ~ C₆ アルキル)-、-C(ジ(C₁ ~ C₆) アルキル)-、-CH=CH-および-C(C₁ ~ C₆ アルキル)=CH-からなる群から独立して選択されるか；あるいは、隣接したR^{1 3} と一緒になったR^{1 2}、または隣接したR^{1 4} と一緒になったR^{1 2} は、-CH=CH-基または-CH=C(C₁ ~ C₆ アルキル)-基を形成し；

aおよびbは、独立して0、1、2または3であるが両方が0ではなく；ただしR^{1 3} が-CH=CH-であるかまたは-C(C₁ ~ C₆ アルキル)=CH-である場合は、aは1であり；ただしR^{1 4} が-CH=CH-または-C(C₁ ~ C₆ アルキル)=CH-である場合、bは1であり；ただしaが2または3である場合、R^{1 3} は同一であるかまたは異なり得；そして、ただしbが2または3である場合、R^{1 4} は同一であるかまたは異なり得；ああ

R^{1 0} およびR^{1 1} は、(C₁ ~ C₆) アルキル、-OR^{1 9}、-O(CO)R^{1 9}、-O(CO)OR^{2 1}、-O(CH₂)_{1~5}OR^{1 9}、-O(CO)NR^{1 9}R^{2 0}、-NR^{1 9}R^{2 0}、-NR^{1 9}(CO)R^{2 0}、-NR^{1 9}(CO)OR^{2 1}、-NR^{1 9}(CO)NR^{2 0}R^{2 5}、-NR^{1 9}SO₂R^{2 1}、-COOR^{1 9}、-CONR^{1 9}R^{2 0}、-COR^{1 9}、-SO₂NR^{1 9}R^{2 0}、S(O)_{0~2}R^{2 1}、-O(CH₂)_{1~10}-COOR^{1 9}、-O(CH₂)_{1~10}CONR^{1 9}R^{2 0}、-(C₁ ~ C₆ アルキレン)-COOR^{1 9}、-CH=CH-COOR^{1 9}、-CF₃、-CN、-NO₂ およびハロゲンからなる群から独立して選択される1個~3個の置換基からなる群から独立して選択され；

A r¹ はまた、ピリジル、イソオキサゾリル、フラニル、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり得；

R^{1 9} およびR^{2 0} は、H、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリールおよびアリール置換され

10

20

30

40

50

た ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から独立して選択され;

$R^{2\ 1}$ は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリールまたは $R^{2\ 4}$ 置換されたアリールであり;

$R^{2\ 2}$ は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)$

$R^{1\ 9}$ または $-COOR^{1\ 9}$ であり;

$R^{2\ 3}$ および $R^{2\ 4}$ は、独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-COOH$ 、 NO_2 、 $-NR^{1\ 9}$ $R^{2\ 0}$ 、 $-OH$ 、およびハロゲンからなる群から独立して選択される 1 個～3 個の基であり;そして、

$R^{2\ 5}$ は H、 $-OH$ または ($C_1 \sim C_6$) アルコキシである。

【0174】

Ar^2 は、好ましくはフェニルまたは $R^{1\ 1}$ -フェニル (特に、($4-R^{1\ 1}$) 置換されたフェニル) である。 $R^{1\ 1}$ の好ましい定義は、低級アルコキシ (特にメトキシ) およびハロゲン (特にフルオロ) である。 10

【0175】

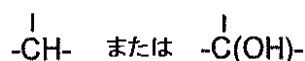
Ar^1 は、好ましくはフェニルまたは $R^{1\ 0}$ 置換されたフェニル (特に ($4-R^{1\ 0}$) 置換されたフェニル) である。 $R^{1\ 0}$ の好ましい定義は、ハロゲン (特にフルオロ) である。

【0176】

好ましくは、Q は低級アルキル、または上記で定義されたとおりのスピロ基であり、ここで、好ましくは $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は各々エチレンであり、そして、 $R^{1\ 2}$ は

【0177】

【化78A】



である。

【0178】

従って、式 I X の好ましい化合物は、 R^1 が上記で定義されたとおりであり、そして、残りの可変基が、以下の定義を有する化合物である:

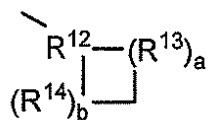
Ar^1 はフェニルまたは $R^{1\ 0}$ 置換されたフェニルであって、ここで、 $R^{1\ 0}$ はハロゲン 30

Ar^2 はフェニルまたは $R^{1\ 1}$ -フェニルであって、ここで、 $R^{1\ 1}$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシおよびハロゲンからなる群から独立して選択された 1 個～3 個の置換基であり;

Q は、低級アルキル (すなわち $C-1 \sim C-2$) ($Q=C-2$ が好ましい) であるか、またはアゼチジノンの 3 位の環炭素と共に Q が、基

【0179】

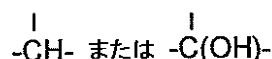
【化79】



を形成し、ここで、好ましくは $R^{1\ 3}$ および $R^{1\ 4}$ は各々エチレンであり、そして、a および b は各々 1 であり、ここで、 $R^{1\ 2}$ は

【0180】

【化80】

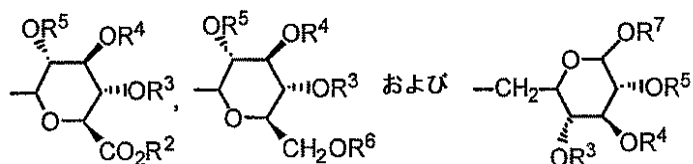


であり;

式

【0181】

【化81】



の R^1 基についての好ましい可変基は、以下のとおりである：

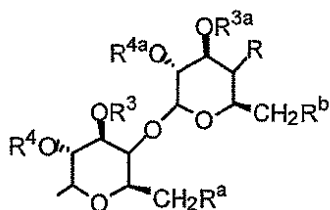
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群から独立して選択される。

【0182】

式

【0183】

【化82】



の基 R^1 についての好ましい可変基は、以下のとおりである：

R^3 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} は H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ベンジルおよびアセチルからなる群から選択され；

R 、 R^a および R^b は、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-NH_2$ 、アジド、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシおよび $-W-R^{30}$ からなる群から独立して選択され、ここで、 W は $-O-C(O)-$ または $-O-C(O)-NR^{31}-$ であり、 R^{31} は H であり、そして R^{30} は ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、T、 $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、または T もしくは $T-(C_1 \sim C_6)$ アルキルであって、ここで、T は 1 個もしくは 2 個のハロゲンまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキル基によって置換される。

【0184】

好ましい R^{30} 置換基は、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-メチルフェニル、2-チエニルメチル、2-メトキシカルボニルエチル、チアゾール-2-イル-メチル、2-フリル、2-メトキシカルボニルブチルおよびフェニルである。 R 、 R^a および R^b の好ましい組合せは以下のとおりである：

(1) R 、 R^a および R^b は独立して $-OH$ または $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、特にここで、 R^a は $-OH$ であり、そして R および R^b は $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、そして、 R^{30} は上記で同定された好ましい置換基から選択されるか、または R および R^a は $-OH$ であり、そして、 R^b は $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であって、ここで、 R^{30} は 2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニルである；

(2) R^a は $-OH$ 、ハロゲン、アジドまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、 R^b は H、ハロゲン、アジド、または ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシであり、そして、 R は $-O-C(O)-NH-R^{30}$ であり、特に、 R^a が $-OH$ であり、 R^b が H であり、そして、 R^{30} が 2-フルオロフェニルである化合物である；

(3) R 、 R^a および R^b は独立して $-OH$ 、 $-O-C(O)-R^{30}$ であり、そして、 R^{30} は ($C_1 \sim C_6$) アルキル、T、また

10

20

30

40

50

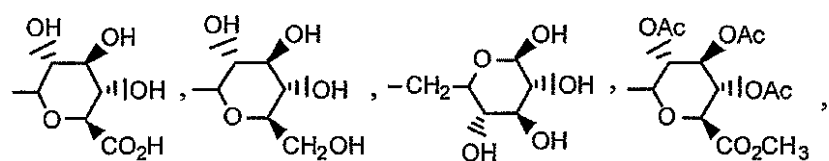
は1個または2個のハロゲンもしくは(C₁～C₆)アルキル基によって置換されたTで、特にRが-OHであり、そしてR^aおよびR^bが-O-C(O)-R³⁰(R³⁰は2-フリルである)である化合物である；ならびに(4)R、R^aおよびR^bは、独立して-OHまたはハロゲンである。好ましい化合物の3つのさらなるクラスは、C^{1'}アノマーオキシがβで、C^{2'}アノマーオキシがβで、そして、R基がαであるクラスである。

【0185】

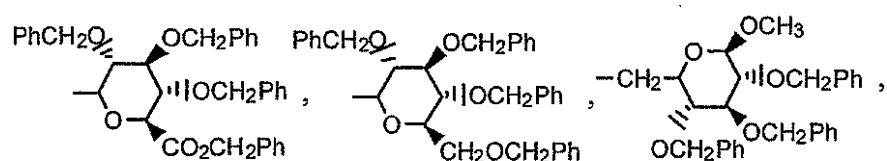
好ましくは、R¹は：

【0186】

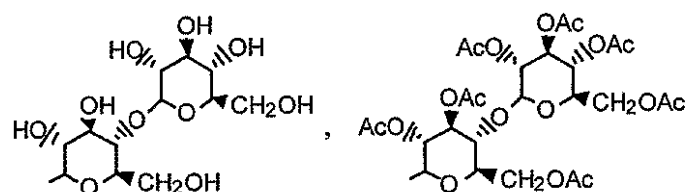
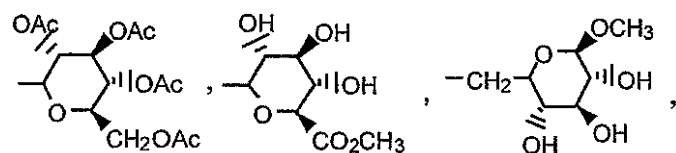
【化83】



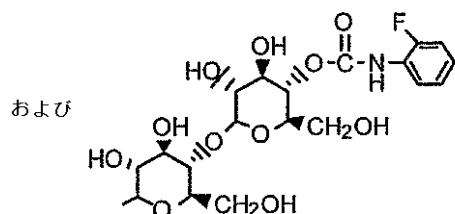
10



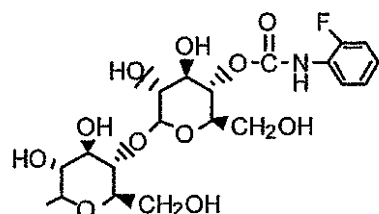
20



30



および



40

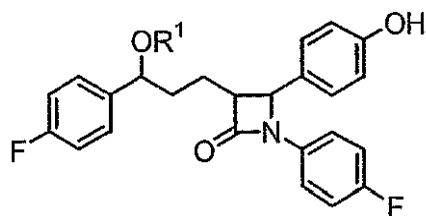
から選択され、ここでAcはアセチルであり、そして、Phはフェニルである。

【0187】

本発明の有用な化合物の例は、式X：

【0188】

【化84】



X

によって示される化合物または式 (X) の化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であり、あるいは式 (X) の化合物または式 (X) の化合物の塩もしくは溶媒和物のプロドラッグであり、ここで、R¹ は上のように定義される。

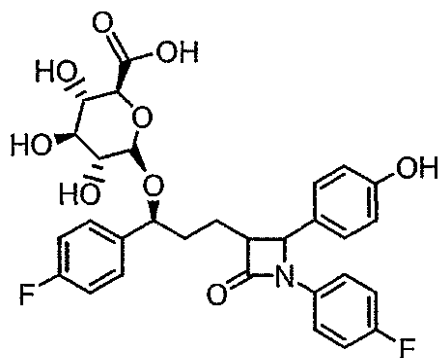
10

【0189】

より好ましい化合物は、式 XI :

【0190】

【化85】



(XI).

20

によって示される化合物または式 (XI) の化合物の薬学的に受容可能な塩もしくは溶媒和物であり、あるいは式 (XI) の化合物または式 (XI) の化合物の塩もしくは溶媒和物のプロドラッグである。

30

【0191】

別の実施形態において、以下を含む、上に記載される組成物、薬学的組成物、治療的組合せ、キットおよび治療方法を提供する：(a) 少なくとも1つの心臓血管薬剤の第1の量；および(b) 少なくとも1つのステロール吸収インヒビター、または薬学的に受容可能な塩もしくはその溶媒和物、あるいはステロール吸収インヒビターのプロドラッグまたはステロール吸収インヒビターの塩もしくは溶媒和物の第2の量。ここで、第1の量および第2の量はそれら全体で(同時に投与されるかまたは連続的に投与されるかどうかに関わらず)、血管の状態、糖尿病、肥満または哺乳動物の血漿中のステロールの濃度もしくはレベルの低下の処置または防止に対する、治療的有效量を含む。適切なステロール吸収インヒビターとしては、置換アゼチジノン化合物もしくは(例えば、式 I ~ XI において上

で議論された任意の化合物のように) 置換βラクタム化合物、置換アゼチジノン化合物もしくは置換βラクタム化合物のアイソマー、置換アゼチジノン化合物もしくは置換βラクタム化合物の塩もしくは溶媒和物、または置換アゼチジノン化合物もしくは置換βラクタム化合物のアイソマーの塩もしくは溶媒和物、または置換アゼチジノン化合物もしくは置換βラクタム化合物のプロドラッグ、または置換アゼチジノン化合物もしくは置換βラクタム化合物のアイソマー、塩もしくは溶媒和物のプロドラッグが挙げられる。他の有用な置換アゼチジノン化合物としては、例えば、米国特許第4,983,597号に開示されるような、N-スルホニル-2-アゼチジノンおよび例えば Ramら、Indian J. Chem. Sect. B, 29B, 12 (1990)、P. 1134-7に開示されるような、エチル 4-(2-オキソアゼチジン-4-イル) フェノキシアルカノエート

40

50

が含まれ、これらの文献は本明細書中に参考として援用される。

【0192】

式 I ～ X I の化合物は、上で議論された方法を含む公知の方法で調製される。例えば、WO 93/02048号は、アルキレン、アルキニレンまたは $-R^1-Q-$ がヘテロ原子で分断されたアルキレン、フェニレンまたはシクロアルキレンである化合物の調製を記載する；WO 94/17038号は、Q がスピロ環状基である化合物の調製を記載する；WO 95/08532号は、 $-R^1-Q-$ がヒドロキシ置換されたアルキレン基である化合物の調製を記載する；PCT/US 95/03196 は、 $-R^1-Q-$ が $-O-$ または $S(O)_0-2$ 基を介して Ar^1 部分に結合するヒドロキシ置換アルキレンを記載する；1995年6月5日に出願された米国特許出願第08/463,619号は、 $-R^1-Q-$ が $-S(O)_0-2$ 基によってアゼチジノン環が結合されたヒドロキシ置換されたアルキレン基である、化合物の調製を記載する。 10

【0193】

ステロール吸収インヒビターの1日用量は、1日あたり約0.1mg～約1000mg、好ましくは約0.25mg/日～約50mg/日の範囲であり、そして、より好ましくは約10mgであり、これらは単一用量または2～4分割用量として投与される。しかし、正確な用量は、主治医によって決定され、投与される化合物の効能、患者の年齢、体重、状態および応答に依存する。

【0194】

上記化合物の薬学的に受容可能な塩の投与について、上記重量は、塩由来の治療化合物の酸当量または塩基当量の重量をいう。 20

【0195】

本発明の1つの実施形態において、組成物および治療的組合せは、例えば、以下に議論される、コレステロール生合成インヒビターおよび／または脂質低減剤のような、1つ以上の薬学的または治療的薬剤または薬物をさらに含み得る。

【0196】

本発明の組成物、治療的組合せおよび方法での使用に関するコレステロール生合成インヒビターの非限定的な実施例は、HMG CoAレダクターゼの競合インヒビター、コレステロール生合成の律速段階、スクアレン生合成インヒビター、スクアレンエポキシダーゼインヒビターおよびそれらの混合物を含む。適切なHMG CoAレダクターゼインヒビターの非限定的な実施例としては、ロバスタチン（例えば、Merck & Co. から入手可能なMEVACOR（登録商標））、プラバスタチン（例えば、Bristol Myers Squibbから入手可能なPRAVACHOL（登録商標））、フルバスタチン、シンバスタチン（例えば、Merck & Co. から入手可能なZOCOR（登録商標））、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、リバスタチン（7-（4-フルオロフェニル）-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチルピリジン-3-イル）-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプタン酸ナトリウム）、CI-981およびピタバスタチン（例えば、Nega Kowa of JapanのNK-104）のようなスタチン；HMG CoAシンテターゼインヒビター（例えば、L-659,699（（E,E）-11-[3'R-（ヒドロキシメチル）-4'-オキソ-2'R-オキシエタニル]-3,5,7R-トリメチル-2,4-ウンデカジエン酸）；スクアレン合成インヒビター（例えば、スクアレスタチン1）；ならびにスクアレンエポキシダーゼインヒビター（例えば、NB-598（（E）-N-エチル-N-（6,6）-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル）-3-[(3,3'-ビチオフエン-5-イル)メトキシ]ベンゼン-メタンアミンヒドロクロリド）およびDMP-565のような他のステロール生合成インヒビターが挙げられる。好ましいHMG CoAレダクターゼインヒビターは、ロバスタチン、プラバスタチンおよびシンバスタチンを含む。最も好ましいHMG CoAレダクターゼインヒビターは、シンバスタチンである。 30 40

【0197】

概して、コレステロール生合成インヒビターの総1日投薬量は、単一用量または2～3分 50

割用量で、1日あたり約0.1mg～約160mgまで、そして、好ましくは約0.2mg／日～約80mg／日までの範囲にわたり得る。

【0198】

別の好ましい実施形態において、組成物または処置は、1つ以上の心臓血管薬剤および1つ以上のコレステロール生合成インヒビターと共に、式(II)の化合物を含む。好ましくは、コレステロール生合成インヒビターは、例えば、ロバスタチン、プラバスタチンおよび／またはシンバスタチンのような1つ以上のHMG CoAレダクターゼインヒビターを含む。

【0199】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、上に議論される心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与される、ニコチン酸（ナイアシン）および／またはその誘導体をさらに含み得る。

【0200】

本明細書中で使用される場合、「ニコチン酸誘導体」は、利用可能な場合、酸形態、塩、エステル、両性イオンおよび互変異性体を含む、ピリジン-3-カルボキシレート構造またはピリジン-2-カルボキシレート構造を含む化合物を意味する。ニコチン酸誘導体の例としては、ニセリトロール、ニコフラノースおよびアシピモクス（5-メチルピラジン-2-カルボン酸4-オキシド）が挙げられる。ニコチン酸およびその誘導体は、VLDLおよびその代謝産物LDLの肝臓の産出を阻害し、HDLレベルおよびアポA-1レベルを増加する。適切なニコチン酸産物の例は、Kosから入手可能な、NIASPAN（登録商標）（ナイアシン延長放出錠剤）である。

【0201】

概して、ニコチン酸またはその誘導体の総1日投薬量は、単一用量または分割用量で、約500mg／日～約10,000mg／日、好ましくは約1000mg／日～約8000mg／日、そしてより好ましくは約3000mg／日～約6000mg／日の範囲にわたり得る。

【0202】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物および処置は、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれらと組合わせて投与され、LDLレベルおよびVLDLレベルを減少し得る、1つ以上のアシルCoA：コレステロール O-アシルトランスフェラーゼ（「ACAT」）インヒビターをさらに含み得る。ACATは、過剰の細胞内コレステロールのエステル化を担う酵素で、コレステロールエステル化生成物であるVLDLの合成、およびアポB-100含有リポタンパク質の過剰生産を減少し得る。

【0203】

有用なACATインヒビターの非限定的な例としては、avasimibe（以前はCL-1011として知られた、[[2, 4, 6-トリス（1-メチルエチル）フェニル]アセチル]スルファミン酸、2, 6-ビス（1-メチルエチル）フェニルエステル）、HL-004、レシミビド（DuP-128）およびCL-277082（N-（2, 4-ジフルオロフェニル）-N-[[4-（2, 2-ジメチルプロピル）フェニル]メチル]-N-ヘプチルウレア）が挙げられる。本明細書中に参考として援用される、P. Changら、「Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis」、Drugs 2000年7月；60（1）；55-93を参照のこと。

【0204】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、プロブコールまたはその誘導体（例えば、米国特許第6,121,319号および同第6,147,250号に開示されるAGI-1067および他の誘導体）をさらに含み得、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与され、LDLレベルを減少し得る。

【0205】

概して、プロブコールまたはその誘導体の総1日投薬量は、単一用量または2～4分割用量で、約10mg/日～約2000mg/日、そして好ましくは約500mg/日～約1500mg/日の範囲にわたり得る。

【0206】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与される、低密度リポタンパク質（LDL）レセプターアクチベーターをさらに含み得る。適切なLDLレセプターアクチベーターの非限定的な例としては、HOE-402、LDLレセプター活性を直接刺激するイミダゾリジニルピリミジン誘導体が挙げられる。M. Huettingerら、「Hypolipidemic activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway」、Arterioscler. Thromb. 1993; 13: 1005-12を参照のこと。

【0207】

概して、LDLレセプターアクチベーターの総1日投薬量は、単一用量または2～4分割用量で、約1mg/日～約1000mg/日の範囲にわたり得る。

【0208】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、 ω 3脂肪酸（3-PUF A）を含み、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与され、VLDLレベルおよびトリグリセリドレベルを減少し得る、新鮮なオイルをさらに含む。概して、新鮮なオイルまたは ω 3脂肪酸の総1日投薬量は、単一用量または2～4分割用量で、1日あたり約1g～約30gの範囲にわたり得る。

【0209】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与される、車前子、グアールガム（guar）、燕麦およびペクチンのような天然水溶性繊維をさらに含み得る。概して、天然水溶性繊維の総1日投薬量は、単一用量または2～4分割用量で、1日あたり約0.1g～約10gの範囲にわたり得る。

【0210】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与される、コレステロールのレベルを減少し得る、BENECOL（登録商標）マーガリンで使用されるシトスタノールエステルのような、植物ステロール、植物スタノールおよび/または植物スタノールの脂肪酸エステルをさらに含む。概して、植物ステロール、植物スタノールおよび/または植物スタノールの脂肪酸エステルの1日総量は、単一用量または2～4分割用量で、1日あたり約0.5g～約20gの範囲にわたり得る。

【0211】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物または処置は、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与される、プロブコール、トコフェノール、アスコルビン酸、 β -カロテンおよびセレンのような抗酸化剤、またはビタミンB₆もしくはビタミンB₁₂のようなビタミンをさらに含み得る。概して、抗酸化剤またはビタミンの総1日投薬量は、単一用量または2～4分割用量で、1日あたり約0.05g～約10gの範囲にわたり得る。

【0212】

別の代替的な実施形態において、本発明の組成物、治療的組合せまたは方法は、上で議論される、心臓血管薬剤およびステロール吸収インヒビターと同時投与でまたはそれと組合わせて投与される、1つ以上の胆汁酸金属イオン封鎖剤（不溶性アニオン交換樹脂）をさらに含み得る。

【0213】

胆汁酸金属イオン封鎖剤は、腸管内で胆汁酸と結合し、胆汁酸の腸肝循環を阻害し、ステロイドの便排泄を増進する。胆汁酸金属イオン封鎖剤の使用は、作用が非全身性様式であるために望ましい。胆汁酸金属イオン封鎖剤は、肝臓内コレステロールを低下し得、血漿由来のLDLに結合し、さらに血中のコレステロールレベルをさらに減少するアポB/E (LDL) レセプターの合成を促進し得る。

【0214】

適切な胆汁酸金属イオン封鎖剤の非限定的な例としては、コレステラミン (例えば、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b から入手可能な Q U E S T R A N (登録商標) または Q U E S T R A N L I G H T (登録商標) コレステラミンのような、胆汁酸を結合し得る四級アンモニウムカチオン基を含む、スチレンジビニルベンゼンコポリマー)、コレステボル (例えば、P h a r m a c i a から入手可能な C O L E S T I D (登録商標) 錠剤のようなジエチレントリアミンと1-クロロ-2, 3-エポキシプロパンとのコポリマー)、コレセバラムヒドロクロリド (例えば、S a n k y o から入手可能な、W e l C h o l (登録商標) 錠剤 (エピクロロヒドリンで架橋され、1-ブロモデカンおよび (6-ブロモヘキシル) -トリメチルアンモニウムブロミドでアルキル化されたポリ (アリルアミンヒドロクロリド)))、3, 3-イオエン (i o e n e)、N- (シクロアルキル) アルキルアミンおよびポリグルサム (p o l i g l u s a m) のような水溶性誘導体、不溶性の四級化ポリスチレン、サポニンおよびそれらの混合物が挙げられる。他の有用な胆汁酸金属イオン封鎖剤は、P C T 特許出願第 W O 9 7 / 1 1 3 4 5 号および W O 9 8 / 5 7 6 5 2 号、ならびに米国特許第 3, 6 9 2, 8 9 5 号および同第 5, 7 0 3, 1 8 8 号に開示され、これらは参考として本明細書中に援用される。適切な無機コレステロール金属イオン封鎖剤としては、モンモリロナイト土入りサリチル酸ビスマス、水酸化アンモニウムおよびカルシウムカーボネート制酸薬が挙げられる。

【0215】

概して、胆汁酸金属イオン封鎖剤の総1日投薬量は、単一用量または2~4分割用量で、1日あたり約1g~約50g、そして好ましくは1日あたり約2g~約16gの範囲にわたり得る。

【0216】

ペルオキシソーム増殖物質 (p r o l i f e r a t o r) 活性化レセプター (P P A R) に対する少なくとも1つ (1つ以上) のアクチベーターをさらに含み得る組成物または治療的組合せもまた、本発明で有用であり得る。これらのアクチベーターは、ペルオキシソーム増殖物質活性化レセプターに対するアゴニストとして作用する。P P A R の 3 つのサブタイプが同定され、そしてこれらは、ペルオキシソーム増殖物質活性化レセプター α (P P A R α)、ペルオキシソーム増殖物質活性化レセプター γ (P P A R γ) およびペルオキシソーム増殖物質活性化レセプター δ (P P A R δ) と呼ばれる。P P A R δ は、文献中で P P A R β および N U C 1 とはいわれ、各々のこれら名称は、同じレセプターをいう。

【0217】

P P A R α は、脂質の代謝を制御する。P P A R α は、フィブレート (f i b r a t e) ならびに多くの媒体および長鎖脂肪酸によって活性化され、脂肪酸の β 酸化の刺激に関与する。P P A R γ レセプターサブタイプは、脂肪細胞分化のプログラムを活性化することに関与し、肝臓内でのペルオキシソーム増殖を刺激することには関与しない。P P A R δ は、ヒトにおける高密度リポタンパク質 (H D L) レベルの増加に有用であると同定された。例えば、W O 9 7 / 2 8 1 4 9 号を参照のこと。

【0218】

P P A R α アクチベーター化合物は、とりわけ、トリグリセリドの低下、LDLレベルの適度の低下およびHDLレベルの上昇に対して有用である。P P A R α アクチベーターの有用な例は、上に議論されたフィブレートを含む。

【0219】

10

20

30

40

50

本発明の実施に有用な PPAR α アクチベーターの他の例としては、参考として本明細書中に援用される米国特許第 6, 028, 109 号に開示される、適切なフルオロフェニル化合物；参考として本明細書中に援用される、WO 00/75103 号に開示される特定の置換フェニルプロピオン酸化合物；および参考として本明細書中に援用される、WO 98/43081 号に開示される PPAR α アクチベーター化合物が挙げられる。

【0220】

PPAR γ アクチベーターの非限定な例には、以下が挙げられる；グリタゾン (glitazone) またはチアゾリジンジオンの適切な誘導体、例えば、トログリタゾン (例えば、Parke Davis から市販されている REZULIN (登録商標) トログリタゾン (−5−[[4−[3, 4−ジヒドロ−6−ヒドロキシー−2, 5, 7, 8, −テトラメチル−2H−1−ベンゾピラン−2−イル) メトキシ] フェニル] メチル] −2, 4−チアゾリジンジオン)；ロジグリタゾン (rosiglitazone) (例えば、SmithKline Beecham から市販されている AVANDIA (登録商標) マレイン酸ロジグリタゾン (−5−[[4−[2−(メチル−2−ピリジニルアミノ) エトキシ] フェニル] メチル] −2, 4−チアゾリジンジオン, (Z) −2−ブテンジオエート) (1:1)) およびピオグリタゾン (pioglitazone) (例えば、Take da Pharmaceuticals から市販されている ACTOSTM ピオグリタゾン塩酸 ((5−[[4−[2−(5−エチル−2−ピリジニル) エトキシ] フェニル] メチル] −2, 4−チアゾリジンジオン モノヒドロクロライド (monohydrochloride))。他の有用なチアゾリジンジオンには以下が挙げられる；本明細書中に参考として援用される WO 98/05331 で開示されるような、シグリタゾン (ciglitazone)、エングリタゾン (englitazone)、ダルグリタゾン (darglitazone) および BRL 49653；本明細書中に参考として援用される WO 00/76488 で開示される PPAR γ アクチベーター化合物；および本明細書中に参考として援用される米国特許第 5, 994, 554 号で開示される PPAR γ アクチベーター化合物。

【0221】

他の有用な PPAR γ アクチベーター化合物のクラスには、以下が挙げられる；本明細書中に参考として援用される米国特許第 5, 859, 051 号で開示されるような特定のアセチルフェノール；本明細書中に参考として援用される WO 99/20275 で開示されるような特定のキノリンフェニル化合物；本明細書中に参考として援用される WO 99/38845 により開示されるようなアリール化合物；WO 00/63161 で開示されるような特定の 1, 4−2 置換型フェニル化合物；本明細書中に参考として援用される WO 01/00579 で開示されるような特定のアリール化合物；本明細書中に参考として援用される WO 01/12612 & WO 01/12187 で開示されるような安息香酸化合物；本明細書中に参考として援用される WO 97/31907 で開示されるように置換型 4−ヒドロキシーフェニルアコニック酸 (phenylalliconic) 化合物。

【0222】

PPAR δ 化合物は、数ある中で、トリグリセリドレベルを低下するか、または HDL レベルを上昇するのに有用である。PPAR δ アクチベーターの非限定な例には、以下が挙げられる；適切なチアゾールおよびオキサゾール誘導体 (例えば、本明細書中に参考として援用される WO 01/00603 で開示されるような C. A. S 登録所番号 317318−32−4)；本明細書中に参考として援用される WO 97/28149 で開示されるような特定のフルオロフェノキシフェニル酢酸、クロロフェノキシフェニル酢酸またはチオフェノキシフェニル酢酸；本明細書中に参考として援用される米国特許第 5, 093, 365 号で開示されるような適切な非 β 酸化脂肪酸アナログ；および本明細書中に参考として援用される WO 99/04815 で開示されるような PPAR δ 化合物。

【0223】

さらに、PPAR α 、PPAR γ および PPAR δ の種々の組み合わせを活性化するための多機能性を有する化合物はまた、本発明の実施に関して有用である。非限定な例には、

米国特許第 6, 248, 781 号; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; および WO 00/63153 で開示されたような特定の置換型アリール化合物が挙げられ、これらの化合物の全ては本明細書中に参考として援用され、有用な PPAR α アクチベーター化合物および/または PPAR γ アクチベーター化合物であるとして記載されている。有用な PPAR α アクチベーター化合物および/または PPAR γ アクチベーター化合物の他の非限定な例には、以下が挙げられる: 本明細書中に参考として援用される WO 97/25042 で開示されるようなアクチベーター化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 00/63190 で開示されるようなアクチベーター化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 01/21181 で開示されるようなアクチベーター化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 01/16120 で開示されるようなピアリールーオキサ(チア)ゾール化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 00/63196 および WO 00/63209 で開示されるような化合物; 本明細書中に参考として援用される米国特許第 6, 008, 237 号で開示されるような置換型 5-アリール-2, 4-チアゾリジンジオン化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 00/78312 および WO 00/78313 G で開示されるようなアリールチアゾリジンジオン化合物およびアリールオキサゾリジンジオン化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 98/05331 で開示されるような GW2331 または (2-(4-[ジフルオロフェニル]-1-ヘプチルウレイド)エチル)フェノキシ)-2-メチル酪酸化合物; 本明細書中に参考として援用される米国特許第 6, 166, 049 号で開示されるようなアリール化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 01/17994 で開示されるようなオキサゾール化合物; および本明細書中に参考として援用される WO 01/25225 および WO 01/25226 で開示されるようなジチオラン化合物。

10

20

30

40

50

【0224】

他の有用な PPAR アクチベーター化合物には、以下が挙げられる: 本明細書中に参考として援用される WO 01/14349、WO 01/14350 および WO 01/04351 で開示されるような置換型ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 00/50392 で開示されるようなメルカプトカルボン酸化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 00/53563 で開示されるようなアスコフラノン (ascofuranone) 化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 99/46232 で開示されるようなカルボン酸化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 99/12534 で開示されるような化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 99/15520 で開示されるようなベンゼン化合物; 本明細書中に参考として援用される WO 01/21578 で開示されるような O-アニスアミド (anisamide) 化合物; および本明細書中に参考として援用される WO 01/40192 で開示されるような PPAR アクチベーター化合物。

【0225】

ペルオキシソーム増殖因子活性化レポーターアクチベーターは治療的に有効な量、例えば、好ましくは、1日につき約 50~約 3000 mg の範囲の1日量で、そしてさらに好ましくは1日につき約 50~2000 mg の1日量で、1回量または2~4回の分割量で投与され、特定の状態を処置する。しかし、正確な用量は、担当臨床医により決定され、そして例えば投与された化合物の効力、患者の年齢、患者の体重、患者の状態および患者の応答のような因子に依存している。

【0226】

本発明の組成物または処置は、上記で論じた心血管作動薬およびステロール吸収インヒビターと同時に投与されるかまたは組み合わせた1つ以上の理想的な胆汁酸輸送(「IBAT」)インヒビター(または頂端ナトリウム共依存胆汁酸輸送(「ASBT」)インヒビター)をさらに含み得る。IBATインヒビターは、胆汁酸輸送を阻害し得、LDL コレステロールレベルを減らす。適切な IBAT インヒビターの非限定な例には、ベンゾチエピン(例えば、本明細書中に参考として援用される PCT 特許出願 WO 00/38727 で開

示されるような2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピン1, 1-ジオキシド構造を含む治療的化合物)が挙げられる。

【0227】

一般的に、I B A Tインヒビターの総1日量は、1回量または2～4回の分割量で、約0.01から約1000mg/日で、そして好ましくは約0.1から約50mg/日の範囲であり得る。

【0228】

本発明の組成物または治療薬はさらに、上記で論じた心血管作動薬およびステロール吸収インヒビターと同時投与されるかまたは組み合わせた、1つ以上のコレステロールエステル輸送タンパク質(「CETP」)インヒビターをさらに含む得る。CETPは、HDLを運ぶコレステロールエステルおよびVLDLにおけるトリグリセリドの変換または輸送の原因である。

10

【0229】

適切なCETPインヒビターの非限定な例は、本明細書中に参考として援用されるPCT特許出願WO00/38721および米国特許出願第6,147,090号で開示されている。膵臓のコレステロールエステル加水分解酵素(pCEH)インヒビター(例えば、WAY-121898)はまた、上記で論じたペルオキシソーム増殖因子活性化レポーターアクチベーターおよびステロール吸収インヒビターと同時投与されるかまたは組み合わせてあり得る。

【0230】

一般的に、CETPインヒビターの総1日用量は、1回量または分割量で、約0.01から約1000mg/日で、そして好ましくは約0.5から約20mg/kg体重/日の範囲であり得る。

20

【0231】

本発明の組成物または治療薬は、上記で論じた心血管作動薬およびステロール吸収インヒビターと同時投与されるかまたは組み合わせて、LDLレベルおよびHDLレベルを減少し得る、プロブコールまたはそれらの誘導体(例えば、米国特許第6,121,319および同第6,147,250号で開示されるAGI-1067および他の誘導体)をさらに含む得る。

【0232】

本発明の組成物または処置は、単球およびマクロファージインヒビター(例えば、ポリ不飽和脂肪酸(PUFA)、チロキシナナログを含む甲状腺ホルモン(例えば、CGS-26214(フッ素化した環を有するチロキシニン化合物))、遺伝子治療および組換えタンパク質(例えば、組換えアポE)の使用をさらに含む得る。一般的に、これらの薬剤の総1日用量は、1回量または2～4回の分割量で、約0.01から約1000mg/日の範囲であり得る。

30

【0233】

ホルモン交換薬剤およびホルモン交換組成物をさらに含む、組成物または治療的な組み合わせはまた、本発明に用いるのに有用である。本発明のホルモン交換治療のための有用なホルモン薬剤およびホルモン組成物には、アンドロゲン、エストロゲン、プロゲスチン、これらの薬学的に受容可能な塩および誘導体が挙げられる。これらの薬剤および組成物の組み合わせもまた、有用である。

40

【0234】

アンドロゲンおよびエストロゲンの組み合わせの用量は、望ましくは約1mgから約4mgのアンドロゲンおよび約1mgから約3mgのエストロゲンで変動する。例には、以下のものが挙げられるがこれらには限らない：アンドロゲンおよびエストロゲンの組み合わせ(例えば、商品名Estratestの下で、Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GAから入手可能なエステル化されたエストロゲン(エストロン硫酸ナトリウムおよびエキリン硫酸ナトリウム)およびメチルテストステロン(17-ヒドロキシ-17-メチル, (17B)-アンドロスター-4-エン-3-

50

オン)の組み合わせ)。

【0235】

エストロゲンおよびエストロゲンの組み合わせは、約0.01mgから約8mgまでの用量、望ましくは約0.3mgから約3.0mgまでの用量で変動し得る。有用なエストロゲンおよびエストロゲンの組み合わせの例には、以下の(a)～(e)が挙げられる：

(a) エストロン硫酸ナトリウム、エキリン硫酸ナトリウム、17 α -ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、17 α -エストラジオール硫酸ナトリウム、17 β -ジヒドロエキリン硫酸ナトリウム、17 α -ジヒドロエキレニン硫酸ナトリウム、17 β -ジヒドロエキレニン硫酸ナトリウム、エキレニン硫酸ナトリウムおよび17 β -エストラジオール硫酸ナトリウムを含む9個の合成エストロゲン物質のブレンド；商品名Cenestininの下で、Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OHから入手可能 10

(b) エチニルエストラジオール(19-ノル-17 α -プレグナン(pregna)-1,3,5(10)-トリエン-20-イン-3,17-ジオール；商品名Estinyllの下で、Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJより入手可能；

(c) エステル化されたエストロゲンの組み合わせ(例えば、エストロン硫酸ナトリウムおよびエキリン硫酸ナトリウム)；商品名Estratabの下で、Solvayからおよび商品名Menestの下で、Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TNから入手可能； 20

(d) エストロピベート(estropipate)(ピペラジン エストラ-1,3,5(10)-トリエン-17-オン,3-(スルホキシ)-エストロン硫酸)；商品名Ogenの下で、Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJから入手可能、および商品名Ortho-Estの下で、Women First Health Care, Inc., San Diego, CAから入手可能；ならびに

(e) 結合されたエストロゲン(17 α -ジヒドロエキリン,17 α -エストラジオール,および17 β -ジヒドロエキリン)；商品名Premarinの下で、Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PAから入手可能。

【0236】

プロゲスチンおよびエストロゲンはまた、種々の用量、一般的に、約0.05から約2.0mgまでのプロゲスチンおよび約0.001mgから約2mgまでのエストロゲン、望ましくは約0.1mgから約1mgまでのプロゲスチンおよび約0.01mgから約0.5mgまでのエストロゲンで投与され得る。用量およびレジメン内で変動し得るプロゲスチンおよびエストロゲンの組み合わせの例には、以下の(a)～(j)が挙げられる：

(a) エストラジオール(エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17 β -ジオール半水化物)およびノルエチンドロン(17 β -アセトキシ-19-ノル-17 α -プレグナン-4-エン-20-イン-3-オン)の組み合わせ；これは、商品名Activellaの下で、Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJから入手可能； 40

(b) レボノルゲストレル(d(-)-13 β -エチル-17 α -エチニル-17 β -ヒドロキシゴン(hydroxygon)-4-エン-3-オン)およびエチニルエストラジオールの組み合わせ；商品名Alesseの下で、Wyeth-Ayerstから入手可能、商品名LevoraおよびTrivoraの下で、Watson Laboratories, Inc., Corona, CAから入手可能、商品名Nordetteの下で、Monarch Pharmaceuticalsから入手可能、および商品名Triphasilの下で、Wyeth-Ayerstから入手可能；

(c) エチノジオールジアセテート(19-ノル-17 α -プレグナ-4-エン-20-イン-3 β ,17-ジオールジアセテート)およびエチニルエストラジオールの組み合わせ；商品名Demulenの下で、G. D. Searle & Co., Chicago, I 50

Lからおよび商品名Zoviaの下で、Watsonから入手可能；

(d) デソゲストレル(13-エチル-11-メチレン-18, 19-ジノル-17 α -プレグナ-4-エン-20-イン-17-オール)およびエチニルエストラジオールの組み合わせ；商品名DesogenおよびMircetteの下で、Organonから入手可能、および商品名Ortho-Ceptの下で、Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJから入手可能；

(e) ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの組み合わせ；商品名Estepおよびfemhrtの下で、Parke-Davis, Morris Plains, NJから入手可能、商品名Microgestin、Necon、およびTri-Norinylの下で、Watsonから入手可能、商品名ModiconおよびOrtho-Novumの下で、Ortho-McNeilから入手可能、商品名Ovconの下で、Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJから入手可能；

(f) ノルゲストレル(($\pm$)-13-エチル-17-ヒドロキシ-18, 19-ジノル-17 α -プレグナ-4-エン-20-イン-3-オン)およびエチニルエストラジオールの組み合わせ；商品名OvralおよびLo/Ovralの下で、Wyeth-Ayerstから入手可能、ならびに商品名OgestrelおよびLow-Ogestrelの下で、Watsonから入手可能；

(g) ノルエチンドロン、エチニルエストラジオール、およびメストラノール(3-メトキシ-19-ノル-17 α -プレグナ-1, 3, 5(10)-トリエン-20-イン-17-オール)の組み合わせ；商品名BreviconおよびNorinylの下で、Watsonから入手可能

(h) 17 β -エストラジオール(エストラ-1, 3, 5(10)-トリエン-3, 17 β -ジオール)および微粉化されたノルゲステメート(17 α -17-(アセチルオキシ)-13-エチル-18, 19-ジノルプレグナ-4-エン-20-イン-3-オン3-オキシム)の組み合わせ；商品名Ortho-Prefestの下で、Ortho-McNeiiから入手可能；

(i) ノルゲステメート(18, 19-ジノル-17-プレグナ-4-エン-20-イン-3-オン, 17-(アセチルオキシ)-13-エチル-, オキシム, (17(α)-(+)-)およびエチニルエストラジオールの組み合わせ；商品名Ortho-CyclenおよびOrtho-Tri-Cyclenの下で、Ortho-McNeilから入手可能；ならびに

(j) 結合されたエストロゲン(エストロン硫酸ナトリウムおよびエキリン硫酸ナトリウム)および酢酸メドロキシプロゲステロン(20-ジオン, 17-(アセチルオキシ)-6-メチル-, (6(α))-プレグナ-4-エン-3)の組み合わせ；商品名PremphaseおよびPremproの下で、Wyeth-Ayerstから入手可能。

【0237】

一般的に、微粉化されたプロゲステロンが投与される場合、プロゲステロンの用量は、約0.05mgから約10mgまたは約200mgまで変動し得る。プロゲステロンの例には、ノルエチンドロンが挙げられる；商品名Aygestinの下で、ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PAから入手可能、商品名Micronorの下で、Ortho-McNeilから入手可能、商品名Nor-QDの下で、Watsonから入手可能；ノルゲストレル；商品名Ovretteの下で、Wyeth-Ayerstから入手可能；微粉化されたプロゲステロン(プレグナ-4-エン-3, 20-ジオン)；商品名Prometriumの下で、Solvayから入手可能；ならびに酢酸メドロキシプロゲステロン；商品名Proveraの下で、Pharmacia & Upjohnから入手可能。

【0238】

本発明の組成物、治療的な組み合わせまたは方法は、1つ以上の肥満制御薬剤をさらに含む得る。異なる肥満制御薬剤には、以下のものが挙げられるがこれらには限らない：エネ

ルギー摂取を減じるか、または食欲を抑制する薬物、エネルギー消費および栄養を分配する因子を増加する薬物。適切な肥満制御薬剤には、以下のものが挙げられるがこれらには限らない：ノルアドレナリン作用薬（例えば、ジエチルプロピオン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、フェンテルミン、フェンジメトラジン、酒石酸フェンダミン、メタンフェタミン、フェンジメトラジンおよび酒石酸）；セロトニン作動性薬（例えば、シブトラミン、フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フルオキセチン、フルボキサミンおよびパロキセチン（*paroxetine*））；発熱性薬（例えば、エフェドリン、カフェイン、テオフィリン、および選択的 β 3-アドレナリン作用アゴニスト）； α 遮断薬；カイナイトレセプターアンタゴニストまたはAMPAREセプターアンタゴニスト；レプチン脂肪分解刺激レセプター；ホスホジエステラーゼ酵素インヒビター；マホガニー（*mahogany*）遺伝子のヌクレオチド配列を有する化合物；線維芽細胞増殖因子-10ポリペプチド；モノアミンオキシダーゼインヒビター（例えば、ベフロキサトン（*befloxatone*）、モクロベミド（*moclobemide*）、プロファロミン、フェノキサチン（*phenoxathine*）、エスプロン、ビホル（*befol*）、トロキサトン、ピルリンドール、アミフラミン、サクロレミン（*sercloremin*）、バジナプリン、ラザベミド（*lazabemide*）、ミラセミドおよびカロキサゾン）；脂質代謝を増加するための化合物（例えば、エボジアミン化合物）；およびリパーゼインヒビター（例えば、オルリスタット）。一般的に、上記で記載した肥満制御薬剤の総用量は、1回量または2～4回の分割量で、1から3,000mg/日、望ましくは約1～1,000mg/日およびさらに望ましくは約1～200mg/日の範囲であり得る。

10

20

【0239】

本発明の組成物、治療的な組み合わせまたは方法は、上記で論じたステロール吸収インヒビター（例えば、上記化合物（I-XI））および心血管作動薬と化学的または構造的に異なる1つ以上の血液修飾因子をさらに含み得る。例えば、これらは、原子の異なる配置または上記で論じたステロール吸収インヒビターおよび心血管作動薬より1つ以上の異なる原子の数を有する、1つ以上の異なる原子を含む。異なる血液修飾因子には、以下のものが挙げられるがこれらには限らない：抗凝結薬（アルガトロバン、ビバリルジン（*bivalirudin*）、ダルテパリンナトリウム、デシルジン（*desirudin*）、ジクマロール、ライアポレイトナトリウム（*lyapolate sodium*）、メシル酸ナファモスタット、フェンプロクモン、チンザパリンナトリウム（*tinzaparin sodium*）、ワルファリンナトリウム）；抗血栓薬（塩酸アナグレリド、ビバリルジン、シロスタゾール、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、塩酸ダゾキシベン（*dazoxiben hydrochloride*）、硫酸エフェガトラン（*efegatran sulfate*）、エノキサパリンナトリウム、フルレトフェン、イフェトロバン（*ifetroban*）、イフェトロバンナトリウム、ラミフィバン（*lamifiban*）、塩酸ロトラフィバン（*lotrafiiban hydrochloride*）、ナプサガトラン（*napsagatran*）、酢酸オルトフィバン（*orbofiiban acetate*）、酢酸ロキシフィバン（*roxifiiban acetate*）、シブラフィバン（*sibrafiiban*）、チンザパリンナトリウム、トリフェナグレル、アブシキシマブ（*abciximab*）、ゾリモマブアリトックス（*zolimomab aritox*）；フィブリノーゲンレセプターアンタゴニスト（酢酸ロキシフィバン（*roxifiiban acetate*）、フラダフィバン（*fradafiiban*）、オルボフィバン（*orbofiiban*）、塩酸ロトラフィバン（*lotrafiiban hydrochloride*）、チロフィバン（*tirofiiban*）、セミロフィバン（*xemilofiiban*）、モノクローナル抗体7E3、シブラフィバン（*sibrafiiban*））；抗血小板薬（シロスタゾール、クロピドグレル重硫酸塩、エボプロステノール、エボプロステロールナトリウム、塩酸チクロピジン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク（*sulindac*）、インドメタシン、メフェナメート（*mefenamate*）、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピ

30

40

50

ラゾン、ピロキシカム、ジピリダモール)；血小板凝集インヒビター(アカデシン(acadesine)、ベラプロスト、ベラプロストナトリウム、シプロステンカルシウム、イタジグレル、リファリジン(lifarizine)、塩酸ロトラフィバン、酢酸オルボフィバン、オキサグレレート、フラダフィバン、オルボフィバン、チロフィバン、キセミロフィバン)；ヘモレオロジック薬剤(hemorheologic agents)(ペントキシフィリン)；凝固抑制因子に関連したリポタンパク質；第Vlla因子インヒビター(4H-31-ベンズオキサジン-4-オン、4H-3,1-ベンズオキサジン-4-チオン、キナゾリン-4-オン、キナゾリン-4-チオン、ベンゾチアジン-4-オン、イミダゾリル-ボロン酸由来ペプチドアナログのTFPI由来ペプチド、ナフタレン-2-スルホン酸{1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル}アミドトリフルオロ酢酸、ジベンゾフラン-2-スルホン酸{1-[3-(アミノメチル)-ベンジル]-5-オキソ-ピロリジン-3-イル}-アミド、トルエン-4-スルホン酸{1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル}-アミドトリフルオロ酢酸、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-スルホン酸{1-[3-(アミノイミノメチル)-ベンジル]-2-オキソ-ピロリジン-3-(S)-イル}-アミドトリフルオロ酢酸)；第Xa因子インヒビター(二置換型ピラゾリン、二置換型トリアゾリン、置換型n-[(アミノイミノメチル)フェニル]プロピルアミド、置換型n-[(アミノメチル)フェニル]プロピルアミド、組織因子経路インヒビター(TFPI)、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド(heparinoids)、ベンズイミダゾリン、ベンズオキサゾリノン、ベンゾピペラジノン(benzopiperazinones)、インダノン(indanones)、二塩基性(アミジノアリル)プロパン酸誘導体、アミジノフェニル-ピロリジン、アミジノフェニル-ピロリン、アミジノフェニル-イソキサゾリジン、アミジノインドール、アミジノアゾール、ビス-アリールスルホニルアミノベンズアミド誘導体、ペプチド第Xa因子インヒビター)。

10

20

30

40

【0240】

本発明の、組成物、治療的組合せおよび方法は、ヒトにおける血糖レベルを低減するための1以上の抗糖尿病医薬をさらに含み得る。異なる抗糖尿病医薬としては、エネルギー摂取を低減するかまたは食欲を抑制する薬物、エネルギー消費量を増加する薬物、および栄養分配剤(nutrient-partitioning agent)が挙げられるが、これらに限定されない。適切な抗糖尿病医薬としては、スルホニル尿素(例えば、アセトヘキサアミド、クロルプロパミド(chlorpropamide)、グリアマリド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド(glyburide)、グリベンクラミド、トラザミド、およびトルブタミド)、メグリチニド(meglitinide)(例えば、リパグリニド(repaglinide)およびナテグリニド(nateglinide))、ビグアナイド(biguanide)(例えば、メトフォルミン(metformin)およびブホルミン(buformin))、チアゾリジンジオン(thiazolidinedione)(例えば、トログリタゾン(troglitazone)、ロシグリタゾン(rosiglitazone)、ピオグリタゾン(pioglitazone)、シグリタゾン(ciglitazone)、エングリタゾン(englitazone)、ダルグリタゾン(darglitazone))、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース、ミグリトール、カミグリボースおよびボグリボース)、特定のペプチド(例えば、アムリンチド、プラムリンチド、エキセンジンおよびGLP-1アゴニストペプチド)、およびそれらを腸内送達するための経口投与可能なインシュリンまたはインシュリン組成物が挙げられるがこれらに限定されない。一般的に、上述の抗糖尿病医薬の総用量は、単回用量または2~4分割した用量で、0.1~1000mg/日の範囲に及び得る。

【0241】

上述の、薬理学的または治療学的な薬剤のいずれかの混合物は、本発明の、これらの他の実施形態の組成物および治療的組合せにおいて使用され得る。

50

【0242】

本発明の、組成物および治療的組合せは、このような処置が必要な哺乳動物に対して、高血圧のような脈管状態を処置するための治療学的有効量で、投与され得る。これらの組成物および処置は、身体における作用部位（例えば、哺乳動物の、血漿、肝臓、または小腸）とこれらの化合物とを接触させる任意の適切な手段によって、投与され得る。

【0243】

上述の、種々の組成物および治療的組合せについての日用量は、所望されるときに、単回用量または複数回の副用量（*subdose*）で患者に投与され得る。副用量は、例えば、1日当たり2～6回で、投与され得る。徐放性投薬が使用され得る。心臓血管剤およびステロール吸収阻害剤が、別個の投薬において投与される場合、1日につき与えられる各成分の用量の数は、必ずしも同じではない（例えば、1つの成分は、活性のより長い持続期間を有し得、従って、より少ない頻度で投与される必要がある）。

10

【0244】

本発明の、薬学的処置組成物および治療的組合せは、1以上の薬学的に受容可能なキャリア、1以上の賦形剤および／または1以上の添加剤をさらに含み得る。薬学的に受容可能なキャリアの非限定的な例としては、固体および／または液体（例えば、エタノール、グリセロール、水など）が挙げられる。処置組成物中のキャリアの量は、この処置組成物または治療的組合せの総重量の約5～約99重量%の範囲に及び得る。適切な薬学的に受容可能な賦形剤および添加剤の非限定的な例としては、非毒性の適合性充填剤、デンプンのような結合剤、崩壊剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、滑沢剤、調味料、増粘剤、着色剤、乳化剤などが挙げられる。賦形剤または添加剤の量が、処置組成物または治療的組合せの全重量の約0.1～約90重量%の範囲であり得る。当業者は、（存在する場合の）キャリア、賦形剤、および添加剤の量は変動し得ることを理解する。

20

【0245】

本発明の処置組成物は、任意の従来 of 投薬形態、好ましくは、経口投薬形態（例えば、カプセル剤、錠剤、散剤、カシェ剤、懸濁剤、または溶液）で投与され得る。これらの処方物および薬学的組成物は、従来 of 薬学的に受容可能であり、かつ従来型の技術を使用して、調製され得る。投薬処方物の調製のいくつかの例は、以下に提供される。

【0246】

以下の処方物は、本発明の投薬形態のうちのいくつかを例示する。各処方物において、用語「活性化合物 I」は、ステロール吸収阻害剤を表し、かつ、用語「活性化合物 II」は、本明細書中において上述の心臓血管剤を表す。

30

【0247】

（例）

【0248】

【表2】

錠剤

番号	成分	mg/錠剤
1	活性化合物I	10
2	ラクトース一水和物NF	55
3	微晶質セルロース	20
4	ポビドン (K29-32) USP	4
5	クロスカルメロースナトリウムNF	8
6	ラウリル硫酸ナトリウム	2
7	ステアリン酸マグネシウムNF	1
	総計	100

10

本発明において、上述の錠剤は、ある投薬量の活性化合物 I I（例えば、上述のような心臓血管剤）を含有する、錠剤、カプセル剤などと共に同時投与され得る。

【0249】

（製造方法）

項目番号4と精製水とを、適切なミキサーで混合し、結合剤溶液を形成する。流動床プロセッサで、項目1、2、6および項目5の一部分に、この結合剤溶液、次いで水を噴霧し、これらの成分を顆粒状にする。この流動化を継続し、この生乾きの顆粒を乾燥する。乾燥した顆粒をふるいにかけて、そして、項目番号3、および項目5の残り部分と共に混合する。項目7を添加し、そして混合する。この混合物を適切な大きさに圧縮し、そして、適切な錠剤装置で重量を測定する。

20

【0250】

別個の錠剤またはカプセルで同時投与するために、上で議論したようなコレステロール吸収阻害剤を含む代表的な処方物が、当該分野で周知であり、そして、上で議論したような心臓血管剤を含有する代表的な処方物が当該分野で周知である。2つの活性成分が単一の組成物として投与される場合に、ステロール吸収阻害剤について上で開示される投薬形態が、当業者の知識を使用して容易に改変され得ることが企図される。

30

【0251】

本発明が、活性成分を併用する処置によって、血漿中ステロール（特にコレステロール）の濃度またはレベルを低減することまたは、脈管状態、発作、または肥満を処置することに関連する（ここで、活性成分は別個に投与され得る）ので、本発明はまた、キット形態で別個の薬学的組成物を併用することに関連する。すなわち、キットが、企図され、ここで、以下の2つの別個の単位が、併用される：上で議論されるような、少なくとも1つの心臓血管剤を含有する薬学的組成物および少なくとも1つのステロール吸収阻害剤を含有する別個の薬学的組成物。このキットは、好ましくは、これらの別個の組成物の投与についての、指示書を備える。このキット形態は、別個の構成要素が異なった投薬形態（例えば、経口および非経口）で投与されなければならないか、または異なった投薬間隔で投与される場合に特に有益である。

40

【0252】

本発明の、処置組成物および治療的組合せは、以下の実施例で示すように、哺乳動物におけるコレステロールの腸管吸収を阻害し得、そして、これらは、哺乳動物、特にヒトにおける、脈管炎症、アテローム性動脈硬化症状、高コレステロール血症およびシトステロール血症、発作、肥満およびコレステロールの血漿レベルの低下のような脈管状態の処置および／または予防において有用であり得る。

【0253】

本発明の別の実施形態において、本発明の、組成物および治療併用物は、ステロール吸収

50

を阻害するかまたはフィトステロール（例えば、シトステロール、カンペステロール（c am p e s t e r o l）、スティグマステロール（s t i g m a s t e r o l）およびアベノステロール（a v e n o s t e r o l））、5 α -スタノール（例えば、コレスタノール、5 α -カンペスタノール（c a m p e s t a n o l）、5 α -シトスタノール）、コレステロールおよびそれらの混合物からなる群より選択される少なくとも1つのステロールの血漿中濃度を低減し得る。血漿中濃度は、上記の、少なくとも1つの処置組成物または少なくとも1つの心臓血管剤および少なくとも1つのステロール吸収阻害剤を含有する治療的組合せの有効量を、このような処置を必要とする哺乳動物に投与することによって低減され得る。ステロールの血漿濃度の低減は、約1～約70%の範囲に及び得、そして、好ましくは、約10～約50%の範囲に及び得る。血清全血コレステロールおよび全LDLコレステロールを測定する方法は、当業者にとって周知であり、そして、例えば、PCT WO99/38498の第11頁（本明細書中で参考として援用される）において開示される方法を含む。血清中の他のステロールのレベルを決定する方法は、H. Gyllingら、「Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolem ic Population」、J. Lipid Res. 40:593～600（1999）（本明細書中で参考として援用される）において開示される。

10

【0254】

以下の実施例は、本発明を例示するが、本発明をその詳細まで限定するとみなされるべきではない。別段示さない限り、以下の実施例において、ならびに本明細書全体にわたって、全ての、部数およびパーセンテージ（%）は、重量による。

20

【0255】

（実施例）

（式（I I）の化合物の調製）

工程 1）：CH₂Cl₂（200ml）中の（S）-4-フェニル-2-オキサゾリジノン（41g，0.25mol）の溶液に、4-ジメチルアミノピリジン（2.5g，0.02mol）およびトリエチルアミン（84.7ml，0.61mol）を添加し、そして、この反応混合物を0℃まで冷却した。メチル-4-（クロロホルミル）ブチレート（50g，0.3mol）を、CH₂Cl₂（375ml）の溶液として1時間にわたって滴下し、そして、この反応系を22℃まで昇温した。17時間後、水およびH₂SO₄（2N，100ml）を添加し、これらの層を分離し、そして、この有機層を、NaOH（10%）、NaCl（飽和）および水で連続的に洗浄した。この有機層を、MgSO₄で乾燥して、そして、濃縮して半結晶状生成物を得た。

30

【0256】

工程 2）：0℃で、CH₂Cl₂（600ml）中のTiCl₄（18.2ml，0.165mol）の溶液に、チタンイソプロポキシド（16.5ml，0.055mol）を添加した。15分後、工程1の生成物（49.0g，0.17mol）を、CH₂Cl₂（100ml）中の溶液として添加した。5分後、ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）（65.2ml，0.37mol）を添加して、そしてこの反応混合物を0℃で1時間攪拌し、この反応混合物を、-20℃まで冷却し、そして、4-ベンジルオキシベンジリジン（4-フルオロ）アニリン（114.3g，0.37mol）を固体として添加した。この反応混合物を、-20℃で4時間激しく攪拌して、次いで、酢酸をCH₂Cl₂中の溶液として15分間にわたって滴下し、この反応混合物を0℃まで昇温させ、そして、H₂SO₄（2N）を添加した。この反応混合物を、さらに1時間攪拌し、この層を分離し、水で洗浄し、分離し、そしてこの有機層を乾燥した。この粗生成物を、エタノール／水から結晶化し、純粋な中間体を得た。

40

【0257】

工程 3）：50℃で、トルエン（100ml）中の工程2の生成物（8.9g，14.9mmol）の溶液に、N，O-ビス（トリメチルシリル）アセトアミド（BSA）（7.50ml，30.3mmol）を添加した。0.5時間後、固体のTBAF（0.39 50

g, 1.5 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を、50℃でさらに3時間攪拌した。この反応混合物を、22℃まで冷却し、CH₃OH (10 ml) を添加した。この反応混合物を、HCl (1 N), NaHCO₃ (1 N) および NaCl (飽和) を用いて洗浄し、そして、この有機層を、MgSO₄ で乾燥した。

【0258】

工程 4) : CH₃OH (3 ml) 中の工程 3 の生成物 (0.94 g, 2.2 mmol) の溶液に、水 (1 ml) および LiOH·H₂O (102 mg, 2.4 mmol) を添加した。この反応混合物を、22℃で1時間攪拌し、次いで、さらなる LiOH·H₂O (54 mg, 1.3 mmol) を添加した。総計2時間後、HCl (1 N) および EtOAc を添加し、この層を分離し、この有機層を乾燥して、減圧下で濃縮した。22℃で、CH₂Cl₂ 中の得られた生成物 (0.91 g, 2.2 mmol) の溶液に、ClCCOC1 (0.29 ml, 3.3 mmol) を添加し、そして、この混合物を、16時間攪拌した。この溶媒を減圧下で除去した。

【0259】

工程 5) : 4℃で、臭化4-フルオロフェニルマグネシウム (THF 中の 1 M, 4.4 ml, 4.4 mmol) と ZnCl₂ (0.6 g, 4.4 mmol) から調製した、塩化4-フルオロフェニル亜鉛の有効に攪拌した懸濁液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.25 g, 0.21 mmol)、その後、工程 4 の生成物 (0.94 g, 2.2 mmol) を、THF (2 ml) 中の溶液として添加した。この反応系を、0℃で1時間攪拌し、次いで、22℃で0.5時間攪拌した。HCl (1 N, 5 ml) を、添加し、そして、この混合物を EtOAc で抽出した。この有機層を、濃縮し油状物とし、そして、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(4-フルオロフェニル)-4-(S)-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(R)-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-2-アゼチジノンを得た：

HRMS C₂₄H₁₉F₂NO₃ についての計算値 = 408.1429、実測値 408.1411。

【0260】

工程 6) : THF (3 ml) 中の工程 5 の生成物 (0.95 g, 1.91 mmol) に対して、(R)-テトラヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ-[1,2-c][1,3,2]オキサザボロール (120 mg, 0.43 mmol) を添加し、そして、この混合物を-20℃まで、冷却した。5分後、ボロヒドリド-ジメチルスルフィド錯体 (THF 中で 2 M, 0.85 ml, 1.7 mmol) を、0.5時間にわたって滴下した。総計1.5時間後、CH₃OH、その後、HCl (1 N) を添加して、そして、この反応混合物を、EtOAc で抽出して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(R)-[3-(S)-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(S)-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-アゼチジノン (化合物 6A-1) を油状物として得た。¹H (CDCl₃) δ H 3 = 4.68, J = 2.3 Hz, CI (M⁺H) 500。

【0261】

(S)-テトラ-ヒドロ-1-メチル-3,3-ジフェニル-1H,3H-ピロロ-[1,2-c][1,3,2]オキサザボロールを使用することによって、対応する 3-(R)-ヒドロキシプロピルアゼチジノン (化合物 6B-1) を得る。¹H (CDCl₃) δ H 3 = 4.69, J = 2.3 Hz, CI (M⁺H) 500。

【0262】

エタノール (2 ml) 中の化合物 6A-1 (0.4 g, 0.8 mmol) の溶液に対して、10% Pd/C (0.03 g) を添加して、そしてこの反応混合物を、H₂ ガスによる加圧 (60 psi) 下で16時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして、この溶媒を濃縮して、化合物 6A を得た。Mp 164~166℃; CI (M⁺H) 410。[α]_D²⁵ = -28.1° (c 3, CH₃OH)。元素分析 C₂₄H₂₁F₂NO₃ についての計算値: C 70.41; H 5.17; N 3.42; 実測値 C 70.25; H 5.1

9 ; N 3 . 5 4 。

【 0 2 6 3 】

同様に化合物 6 B - 1 を処理して、化合物 6 B を得る。

M p 1 2 9 . 5 ~ 1 3 2 . 5 ° C ; C I (M ⁺ H) 4 1 0 。元素分析 C ₂₄ H ₂₁ F ₂ N O ₃ についての計算値 : C 7 0 . 4 1 ; H 5 . 1 7 ; N 3 . 4 2 ; 実測値 C 7 0 . 3 0 ; H 5 . 1 4 ; N 3 . 5 2 。

【 0 2 6 4 】

工程 6 ' (代替法) : エタノール (2 m l) 中の工程 5 の生成物 (0 . 1 4 g , 0 . 3 m m o l) の溶液、1 0 % P d / C (0 . 0 3 g) を添加し、そしてこの反応物を、H ₂ ガスによる加圧 (6 0 p s i) 下で 1 6 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして、この溶媒を濃縮して、化合物 6 A および化合物 6 B の 1 : 1 混合物を得た。

10

【 0 2 6 5 】

その広範な発明概念から逸脱することなしに、上述の実施形態に対して変化が、なされ得ることが当業者に理解される。従って、本発明は、開示される特定の実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲によって規定されたとおりの本発明の精神および範囲内にある改変に及ぶことが意図される。

【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
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/058731 A2(51) International Patent Classification: A61K 45/06,
A61P 9/00

(74) Agent: CANNONI, Ann, Marie; Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/01196

(22) International Filing Date: 25 January 2002 (25.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60264,395 26 January 2001 (26.01.2001) US
60264,600 26 January 2001 (26.01.2001) US
60264,275 26 January 2001 (26.01.2001) US
60233,842 21 September 2001 (21.09.2001) US

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GR, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MY, NO, NZ, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA, ZM.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, HU, IT, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: SCHERING CORPORATION (US/US);
Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).Declaration under Rule 4.17:
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(ii)) for all designations

(72) Inventors: KOSOGLOU, Teddy: 2457 Primrose Court, Jamison, Bucks County, PA 18929-1178 (US). RESS, Rudyard, Joseph: 16 Tucumangan Road, Flemington, NJ 08822-5910 (US). STRONY, John: 14 Cheshire Court, Lebanon, NJ 08833 (US). VELTRI, Enrico, P.: 6 Tofrees Court, Princeton, NJ 08540 (US). HAUER, William: 70 Dock Watch Hollow Road, Warren, NJ 07059 (US).

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

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



WO 02/058731 A2

(54) Title: COMBINATIONS OF STEROL ABSORPTION INHIBITOR(S) WITH CARDIOVASCULAR AGENT(S) FOR THE TREATMENT OF VASCULAR CONDITIONS

(57) Abstract: The present invention provides compositions, therapeutic combinations and methods including: (a) at least one sterol absorption inhibitor and (b) at least one cardiovascular agent different from the sterol absorption inhibitor, which can be useful for treating vascular conditions, obesity, diabetes and lowering plasma levels of sterols.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

**COMBINATIONS OF STEROL ABSORPTION INHIBITOR(S) WITH
CARDIOVASCULAR AGENT(S) FOR THE TREATMENT OF VASCULAR
CONDITIONS**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims the benefit of priority from U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/323,842 filed September 21, 2001, U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/264,396 filed January 26, 2001, U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/264,600 filed January 26, 2001, and U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/264,275 filed January 26, 2001, each incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to methods, compositions and therapeutic combinations comprising certain cardiovascular agents and sterol absorption inhibitors for treating atherosclerosis, coronary artery disease and other vascular conditions in mammals.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Vascular disease is a term that broadly encompasses all disorders of blood vessels including small and large arteries and veins and blood flow. The most prevalent form of vascular disease is arteriosclerosis, a condition associated with the thickening and hardening of the arterial wall. Arteriosclerosis of the large vessels is referred to as atherosclerosis. Atherosclerosis is the predominant underlying factor in vascular disorders such as coronary artery disease, aortic aneurysm, arterial disease of the lower extremities and cerebrovascular disease.

One major risk factor for arteriosclerosis is high serum cholesterol. A total cholesterol level in excess of 225-250 mg/dl is associated with significant elevation of risk of vascular disease, particularly coronary heart disease.

Cholesteryl esters are a major component of atherosclerotic lesions and the major storage form of cholesterol in arterial wall cells. Formation of cholesteryl esters is also a step in the intestinal absorption of dietary cholesterol. Thus, inhibition of

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 2 -

cholesteryl ester formation and reduction of serum cholesterol can inhibit the progression of atherosclerotic lesion formation, decrease the accumulation of cholesteryl esters in the arterial wall, and block the intestinal absorption of dietary cholesterol.

5 The regulation of whole-body cholesterol homeostasis in mammals and animals involves the regulation of dietary cholesterol and modulation of cholesterol biosynthesis, bile acid biosynthesis and the catabolism of the cholesterol-containing plasma lipoproteins. The liver is the major organ responsible for cholesterol biosynthesis and catabolism and, for this reason, it is a prime determinant of plasma
10 cholesterol levels. The liver is the site of synthesis and secretion of very low density lipoproteins (VLDL) which are subsequently metabolized to low density lipoproteins (LDL) in the circulation. LDL are the predominant cholesterol-carrying lipoproteins in the plasma and an increase in their concentration is correlated with increased atherosclerosis. When intestinal cholesterol absorption is reduced, by whatever
15 means, less cholesterol is delivered to the liver. The consequence of this action is decreased hepatic lipoprotein (VLDL) production and an increase in the hepatic clearance of plasma cholesterol, mostly as LDL. Thus, the net effect of inhibiting intestinal cholesterol absorption is a decrease in plasma cholesterol levels.

U.S. Patents Nos. 5,767,115, 5,624,920, 5,668,990, 5,656,624 and 5,688,787,
20 respectively, disclose hydroxy-substituted azetidinone compounds and substituted β -lactam compounds useful for lowering cholesterol and/or in inhibiting the formation of cholesterol-containing lesions in mammalian arterial walls. U.S. Patents Nos. 5,846,966 and 5,661,145, respectively, disclose hydroxy-substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam compounds in combination with HMG CoA
25 reductase inhibitors for preventing or treating atherosclerosis and reducing plasma cholesterol levels.

PCT Patent Application No. WO 00/38725 discloses cardiovascular therapeutic combinations including an ileal bile acid transport inhibitor or cholesteryl ester
transport protein inhibitor in combination with a fibric acid derivative, nicotinic acid
30 derivative, microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, cholesterol absorption antagonist, phytosterol, stanol, antihypertensive agent or bile acid sequestrant.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 3 -

U.S. Patent No. 5,698,527 discloses ergostanone derivatives substituted with disaccharides as cholesterol absorption inhibitors, employed alone or in combination with certain other cholesterol lowering agents, which are useful in the treatment of hypercholesterolemia and related disorders.

5 Other vascular conditions frequently coexist with cholesterol levels associated with atherosclerosis. These may include hypertension, angina and/or arrhythmia. The relevance of, for example, elevated blood pressure as a risk factor for atherosclerosis, cardiovascular and cerebrovascular disease in both men and women has been clarified in a large number of epidemiological studies.

10 Clinical trials of blood pressure lowering using cardiovascular agents including, for example, calcium channel blockers, have shown beneficial effects in the treatment of early atherosclerotic lesions (see, e.g., Lichtien, P.R. *et al.* :Lancet, 335: 1109-1113 (1990) and Waters, D. *et al.* Circulation 82: 1940-1953 (1990)). Scott (PCT patent Application No. WO 99/11260) describes combinations of an HMG CoA reductase
15 inhibitor with an antihypertensive agent for the treatment of atherosclerosis and other symptoms of vascular disease risk. Additionally, Egon *et al.* (PCT Patent Application No. WO 96/40255) describe a combination therapy of antihypertensive agents including eplerenone and angiotensin II antagonist for treating cardiovascular disease.

20 Despite recent improvements in the treatment of vascular disease, there remains a need in the art for improved compositions and treatments for atherosclerosis, other vascular diseases and conditions associated with vascular diseases such as hypertension, atherosclerosis, and hyperlipidaemia.

SUMMARY OF THE INVENTION

25 In one embodiment the present invention provides a composition comprising (a) at least one sterol absorption inhibitor or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or prodrug of the at least one sterol absorption inhibitor or of the salt or solvate thereof; and (b) at least one cardiovascular agent for treating a vascular condition, diabetes, obesity and/or lowering a concentration of a sterol in plasma of a
30 mammal which is different from the at least one sterol absorption inhibitor.

Therapeutic combinations also are provided comprising: (a) a first amount of at least one sterol absorption inhibitor or pharmaceutically acceptable salt or solvate

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 4 -

thereof or prodrug of the at least one sterol absorption inhibitor or of the salt or solvate thereof; and (b) a second amount of at least one cardiovascular agent for treating a vascular condition in a mammal which is different from the at least one sterol absorption inhibitor, wherein the first amount and the second amount together
5 comprise a therapeutically effective amount for the treatment or prevention of a vascular condition, diabetes, obesity and/or lowering a concentration of a sterol in plasma of a mammal.

Pharmaceutical compositions for the treatment or prevention of vascular conditions, obesity, diabetes and/or lowering a concentration of a sterol in plasma of a
10 mammal, comprising a therapeutically effective amount of the above compositions or therapeutic combinations and a pharmaceutically acceptable carrier also are provided.

Methods of treating or preventing vascular conditions, obesity, diabetes or lowering a concentration of a sterol in plasma of a mammal, comprising the step of administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of the
15 above compositions or therapeutic combinations also are provided.

Other than in the operating examples, or where otherwise indicated, all numbers expressing quantities of ingredients, reaction conditions, and so forth used in the specification and claims are to be understood as being modified in all instances by the term "about."

DETAILED DESCRIPTION

In one embodiment, the present invention is directed to compositions, pharmaceutical compositions, therapeutic combinations, kits and methods of treatment using the same comprising (a) at least one (one or more) sterol absorption
25 inhibitor(s), such as but not limited to, substituted azetidinone sterol absorption inhibitors or substituted β -lactam sterol absorption inhibitors discussed in detail below, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof or prodrugs of the at least one sterol absorption inhibitor or of the salts or solvates thereof; and (b) at least one (one or more) cardiovascular agent(s) different from the sterol absorption inhibitor(s)
30 (component (a)).

The compositions and therapeutic combinations of the present invention can be administered to a mammal in need of such treatment in a therapeutically effective

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 5 -

amount to treat vascular conditions such as atherosclerosis, hyperlipidaemia (including but not limited to hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, sitosterolemia), hypertension, vascular inflammation, angina, cardiac arrhythmias, stroke, as well as diabetes, obesity, and/or to reduce the level of sterol(s) in the plasma. The compositions and treatments can be administered by any suitable means which produce contact of these compounds with the site of action in the body, for example in the plasma, liver or small intestine of a mammal or human.

"Cardiovascular agents" which may be used to treat the vascular conditions of the present invention, obesity or diabetes and/or to reduce the level of sterol(s) in the plasma, as used herein, are members of different classes, including calcium channel blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, diuretics, adrenergic blockers including beta-adrenergic receptor blockers and alpha-adrenergic receptor blockers, adrenergic stimulants, coronary vasodilators, antihypertensive agents, diuretics, anti-anginal agents and combinations thereof. The phrase "cardiovascular agents" as used herein does not include HMGCoA reductase inhibitors. The cardiovascular agents as defined above are chemically or structurally different from the sterol absorption inhibitor(s) discussed below, for example, they contain one or more different atoms, have a different arrangement of atoms or a different number of one or more atoms than the sterol absorption inhibitor(s) discussed below.

Useful "adrenergic blockers" include those compounds which are β -receptor inhibitors and/or α -receptor inhibitors. Adrenergic blockers which are β receptor inhibitors include a class of drugs that antagonize the cardiovascular effects of catecholamines in hypertension, angina pectoris, and cardiac arrhythmias. β -adrenergic receptor blockers include, but are not limited to, bunolol hydrochloride (1(2H)-Naphthalenone, 5-[3-(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-, hydrochloride, CAS RN 31969-05-8 which can be obtained from Parke-Davis); acebutolol ($\pm$ N-[3-Acetyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]-butanamide, or ($\pm$)-3'-Acetyl-4'-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] butyranilide); acebutolol hydrochloride (such as N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[1-methyl-ethyl)amino]propoxy]phenyl]-, monohydrochloride, ($\pm$;-3'-Acetyl-4'-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]butyranilide monohydrochloride, for

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 6 -

example, SECTRAL® Capsules available from Wyeth-Ayerst); alprenolol hydrochloride (2-Propanol, 1-[(1-methylethyl)amino]-3-[2-(2-propenyl)phenoxy]-,hydrochloride, CAS RN 13707-88-5 see Netherlands Patent Application No. 6,605,692); atenolol (such as benzeneacetamide 4-[2'-hydroxy-3'-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-, for example, 5 TENORMIN® I.V. Injection available from AstraZeneca); carteolol hydrochloride (such as 5-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone monohydrochloride, for example, Cartrol® Filmtab® Tablets available from Abbott); Celiprolol hydrochloride (3-[3-Acetyl-4-[3-(*tert*-butylamino)-2-hydroxypropoxyl]phenyl]-1,1-diethylurea monohydrochloride, CAS RN 57470-78-7, also see in US Patent No. 10 4,034,009); cetamolol hydrochloride (Acetamide, 2-[2-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-phenoxy]-N-methyl-, monohydrochloride, CAS RN 77590-95-5, see also US Patent No. 4,059,622); labetalol hydrochloride (such as 5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-propyl) amino] ethyl]salicylamide monohydrochloride, for example, NORMODYNE® Tablets available from Schering; esmolol hydrochloride ((±)-Methyl p- 15 [2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] hydrocinnamate hydrochloride, for example, BREVIBLOC® Injection available from Baxter); levobetaxolol hydrochloride (such as (S)-1-[p-[2-(cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol hydrochloride, for example, BETAXON™ Ophthalmic Suspension available from Alcon); levobunolol hydrochloride (such as (-)-5-[3-(*tert*-Butylamino)-2- 20 hydroxypropoxy]-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenone hydrochloride, for example, BETAGAN® Liquifilm® with C CAP® Compliance Cap available from Allergan); nadolol (such as 1-(*tert*-butylamino)-3-[(5,6,7,8-tetrahydro-cis-6,7-dihydroxy-1-naphthyl)oxy]-2-propanol, for example, Nadolol Tablets available from Mylan); practolol (Acetamide, N-[4-[2-hydroxy-3-[1-methylethyl)amino]-propoxy]phenyl]-, CAS RN 6673-35-4, see 25 also US Patent No3,408,387); propranolol hydrochloride (1-(isopropylamino)-3-(1-naphthyl)oxy)-2-propanol hydrochloride CAS RN 318-98-9); sotalol hydrochloride (such as d,l-N-[4-[1-hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]-phenyl]methane-sulfonamide monohydrochloride, for example, BETAPACE AF™ Tablets available from Berlex); timolol (2-Propanol, 1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5- 30 thiadiazol-3-yl]oxy]-, hemihydrate, (S)-, CAS RN 91524-16-2); timolol maleate (S)-1-[(1,1-dimethylethyl) amino]-3-[[4-(4-morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol -3- yl] oxy]-2-propanol (Z)-2-butenedioate (1:1) salt, CAS RN 26921-17-5); bisoprolol (2-Propanol,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 7 -

1-[4-[[2-(1-methylethoxy)ethoxy]-methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-, ($\pm$), CAS RN 66722-44-9); bisoprolol fumarate (such as ($\pm$)-1-[4-[[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol (E) -2-butenedioate (2:1) (salt), for example, ZEBETA™ Tablets available from Lederle Consumer); nebivolol (2H-1-Benzopyran-2-methanol, $\alpha\alpha'$ -[iminobis(methylene)]bis[6-fluoro-3,4-dihydro-, CAS RN 99200-09-6 see also US Patent No. 4,654,362]; cicloprolol hydrochloride, such 2-Propanol, 1-[4-[2-(cyclopropylmethoxy)ethoxy]phenoxy]-3-[1-methylethyl]amino]-,hydrochloride, A.A.S. RN 63686-79-3); and dexpropranolol hydrochloride (2-Propanol, 1-[1-methylethyl]-amino]-3-(1-naphthalenyloxy)-hydrochloride (CAS RN 13071-11-9); diacetolol hydrochloride (Acetamide, N-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-methyl-ethyl)amino]propoxy][phenyl]-,monohydrochloride CAS RN 69796-04-9);dilevalol hydrochloride (Benzamide, 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[1-methyl-3-phenylpropyl]amino]ethyl]-,monohydrochloride, CAS RN 75659-08-4); exaprolol hydrochloride (2-Propanol, 1-(2-cyclohexylphenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]-,hydrochloride CAS RN 59333-90-3); fleistol sulfate (Benzoic acid, 2-fluoro-,3-[[2-[aminocarbonyl]amino]-1-dimethylethyl]amino]-2-hydroxypropyl ester, ($\pm$)- sulfate (1:1) (salt), CAS RN 88844-73-9; metalol hydrochloride (Methanesulfonamide, N-[4-[1-hydroxy-2-(methylamino)propyl]phenyl]-,monohydrochloride CAS RN 7701-65-7);metoprolol 2-Propanol, 1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[1-methylethyl]amino)-; CAS RN 37350-58-6);metoprolol tartrate (such as 2-Propanol, 1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-, for example, LOPRESSOR® available from Novartis); pamatolol sulfate (Carbamic acid, [2-[4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]-ethyl]-,methyl ester, ($\pm$) sulfate (salt) (2:1), CAS RN 59954-01-7); penbutolol sulfate (2-Propanol, 1-(2-cyclopentylphenoxy)-3-[1,1-dimethylethyl]amino]1, (S)-, sulfate (2:1) (salt), CAS RN 38363-32-5); practolol (Acetamide, N-[4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]-, CAS RN 6673-35-4); tiprenolol hydrochloride (Propanol, 1-[(1-methylethyl)amino]-3-[2-(methylthio)-phenoxy]-, hydrochloride, ($\pm$), CAS RN 39832-43-4); tolamolol (Benzamide, 4-[2-[2-hydroxy-3-(2-methylphenoxy)-propyl]amino]ethoxy]-, CAS RN 38103-61-6).

Adrenergic receptors which are α -receptor inhibitors act to block vasoconstriction induced by endogenous catecholamines. The resulting fall in

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 8 -

peripheral resistance leads to a fall in mean blood pressure. The magnitude of this effect is dependent upon the degree of sympathetic tone at the time the antagonist is administered.

Suitable adrenergic receptors which are α -receptor inhibitors include, but are not limited to, fenspiride hydrochloride (which may be prepared as disclosed in US Patent No. 3,399,192 herein incorporated by reference); proroxan (CAS RN 33743-96-3); alfuzosin hydrochloride (CAS RN : 81403-68-1); and labetalol hydrochloride as described above or combinations thereof.

Adrenergic blockers with α and β receptor inhibitor activity which may be used with the present invention include, but are not limited to, bretylium tosylate (CAS RN : 61-75-6); dihydroergtamine mesylate (such as ergotaman-3', 6', 18-trione, 9, -10-dihydro-12'-hydroxy-2'-methyl-5'-(phenylmethyl)-, (5'(α))-, monomethanesulfonate, for example, DHE 45[®] injection available from Novartis); carvedilol (such as ($\pm$)-1-(Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(o-methoxyphenoxy)ethyl]amino]-2-propanol, for example, COREG[®] Tablets available from SmithKline Beecham);. labetalol (such as 5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl) amino] ethyl]salicylamide monohydrochloride, for example, NORMODYNE[®] Tablets available from Schering); bretylium tosylate (Benzenemethanaminium, 2-bromo-N-ethyl-N,N-dimethyl-, salt with 4-methylbenzenesulfonic acid (1:1) CAS RN 61-75-6); phentolamine mesylate (Phenol, 3-[[[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl](4-methylphenyl)amino]-, monomethanesulfonate (salt) CAS RN 65-28-1); solypertine tartrate (5H-1,3-Dioxolo[4,5-f]indole, 7-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-, (2R,3R)-2,3-dihydroxybutanedioate (1:1) CAS RN 5591-43-5); zolertine hydrochloride (Piperazine, 1-phenyl-4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl]-, monohydrochloride (8Cl, 9Cl) CAS RN 7241-94-3)

Vascular conditions may be caused or aggravated by hypertension. Hypertension is defined as persistently high blood pressure. Generally, adults are classified as being hypertensive when systolic blood pressure is persistently above 140 mmHg or when diastolic blood pressure is above 90 mmHG. Long-term risks for cardiovascular mortality increase in a direct relationship with persistent blood pressure. Suitable examples of antihypertensive agents which may be used in the present invention include althiazide (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 9 -

chloro-3,4-dihydro-3-[(2-propenylthio)methyl]-, 1,1-dioxide CAS RN 5588-16-9); benzthiazide (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3-[[[(phenylmethyl)thio]methyl]-, 1,1-dioxide CAS RN 91-33-8); captopril (L-Proline, 1-[(2S)-3-mercapto-2-methyl-1-oxopropyl]- CAS RN 62571-86-2); carvedilol (2-Propanol, 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]- CAS RN 72956-09-3); chlorothiazide (sodium 2-Propanol, 1-(9H-carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]amino]- CAS RN 72956-09-3); clonidine hydrochloride (1H-imidazol-2-amine, N-(2,6-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-, monohydrochloride CAS RN 4205-91-8); cyclothiazide (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 3-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-6-chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxide CAS RN 2259-96-3); delapril hydrochloride (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 3-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-6-chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxide CAS RN 2259-96-3); dilevalol hydrochloride (2H-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide, 3-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-6-chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxide CAS RN 2259-96-3); delapril hydrochloride (Glycine, N-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-, monohydrochloride CAS RN 83435-67-0); doxazosin mesylate (Piperazine, 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)carbonyl]-, monomethanesulfonate CAS RN 77883-43-3); fosinopril sodium (L-Proline, 4-cyclohexyl-1-[[[(R)-[(1S)-2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propox]; moexipril hydrochloride (3-Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-, monohydrochloride, (3S)- CAS RN 82586-52-5); monatepil maleate (1-Piperazinebutanamide, N-(6,11-dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)-4-(4-fluorophenyl)-, (±)-, (Z)-2-butenedioate (1:1) (±)-N-(6,11-Dihydrodibenzo(b,e)thiepin-11-yl)-4-(p-fluorophenyl)-1-piperazinebutyramide maleate (1:1) CAS RN 132046-06-1), Metoprolol succinate (Butanedioic acid, compd. with 1-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-2-propanol (1:2) CAS RN 98418-47-4); guanfacine hydrochloride (Benzeneacetamide, N-(aminoiminomethyl)-2,6-dichloro-, monohydrochloride CAS RN 29110-48-3); methylidopa (L-Tyrosine, 3-hydroxy-.alpha.-methyl- CAS RN 555-30-6); quinaprilat (3-Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-, (3S)- CAS RN 82768-85-2); quinapril hydrochloride (3-

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 10 -

Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-, monohydrochloride, (3S)- CAS RN 82586-55-8); Primidolol (2,4(1H,3H)-Pyrimidinedione, 1-[2-[2-hydroxy-3-(2-methylphenoxy)propyl]amino]ethyl]-5-methyl- CAS RN 67227-55-8); prazosin hydrochloride (Piperazine, 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furanylcarbonyl)-, monohydrochloride CAS RN 19237-84-4); pelanserine hydrochloride 2,4(1H,3H)-Quinazolidinedione, 3-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-, monohydrochloride CAS RN 42877-18-9); phenoxybenzamine hydrochloride (Benzenemethanamine, N-(2-chloroethyl)-N-(1-methyl-2-phenoxyethyl)-, hydrochloride CAS RN 63-92-3); candesartan cilexetil (1H-Benzimidazole-7-carboxylic acid, 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, 1-[[[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl ester CAS RN 145040-37-5); telmisartan (1,1'-Biphenyl]-2-carboxylic acid, 4'-[[1,4'-dimethyl-2'-propyl[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)methyl]- CAS RN 144701-48-4); candesartan 1H-Benzimidazole-7-carboxylic acid, 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- CAS RN 139481-59-7); amlodipine besylate 3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-, 3-ethyl 5-methyl ester, monobenzenesulfonate CAS RN 111470-99-6 Amlodipine maleate 3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-, 3-ethyl 5-methyl ester, (2Z)-2-butenedioate (1:1) CAS RN 88150-47-4); terazosin hydrochloride (Piperazine, 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-[(tetrahydro-2-furanyl)carbonyl]-, monohydrochloride CAS RN 63074-08-8); bevantolol hydrochloride (2-Propanol, 1-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]amino]-3-(3-methylphenoxy)-, hydrochloride CAS RN 42864-78-8); ramipril (Cyclopenta[b]pyrrole-2-carboxylic acid, 1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-, (2S,3aS,6aS)- CAS RN 87333-19-5).

An angiotensin system inhibitor is an agent that interferes with the function, synthesis or catabolism of angiotensin II. These agents which may be used in the present invention include but are not limited to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II antagonists, angiotensin II receptor antagonists, agents that activate the catabolism of angiotensin II and agents that prevent the synthesis of angiotensin I from which angiotensin II is ultimately derived. The renin-angiotensin

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 11 -

system is involved in the regulation of hemodynamics and water and electrolyte balance. Factors that lower blood volume, renal perfusion, or the concentration of Na⁺ in plasma tend to activate the system, while factors that increase these parameters tend to suppress its function. Angiotensin I and angiotensin II are synthesized by the enzymatic renin-angiotensin pathway. The synthetic process is initiated when the enzyme renin acts on angiotensinogen, a pseudoglobulin in blood plasma, to produce the decapeptide angiotensin I. Angiotensin I is converted by angiotensin-converting enzyme (ACE) to angiotensin II. The latter is an active pressor substance which has been implicated as a causative agent in several forms of hypertension in various mammalian species.

"Angiotensin II receptor antagonists" are compounds which interfere with the activity of angiotensin II by binding to angiotensin II receptors and interfering with its activity. Well known angiotensin II receptor antagonists which may be used in the present invention include peptide compounds and non-peptide compounds. Non-limiting examples of angiotensin II receptor antagonists include: candesartan cilexetil (1H-Benzimidazole-7-carboxylic acid, 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, 1-[[[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy]ethyl ester) CAS RN 145040-37-5; telmisartan ([1,1'-Biphenyl]-2-carboxylic acid, 4'-[[1,4'-dimethyl-2'-propyl[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)methyl]- CAS RN 144701-48-4); candesartan (1H-Benzimidazole-7-carboxylic acid, 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- CAS RN 139481-59-7); losartan potassium (1H-Imidazole-5-methanol, 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-, monopotassium lrbesartan 1,3-Diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one, 2-butyl-3-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- CAS RN 138402-11-6).

"Angiotensin-converting enzyme (ACE), is an enzyme which catalyzes the conversion of angiotensin I to angiotensin II. ACE inhibitors which may be used in the present invention include amino acids and derivatives thereof, peptides, including di and tri peptides and antibodies to ACE which intervene renin-angiotensin system by inhibiting the activity of ACE thereby reducing or eliminating the formation of pressor substance angiotensin II. ACE inhibitors have been used medically to treat hypertension, congestive heart failure, myocardial infarction and renal disease. Suitable ACE inhibitors include, but are not limited to, benazepril hydrochloride (such

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 12 -

as 3-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenyl-(1S)-propyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-(3S)-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride, for example, LOTREL[®] Capsules available from Novartis); captopril (such as 1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropionyl]-L-proline, for example, CAPTOPRIL Tablets available from Mylan);

5 fosiopril (such as L-proline, 4-cyclohexyl-1-[[[2-methyl-1-(1-oxopropoxy) propoxy] (4-phenylbutyl) phosphinyl] acetyl]-, sodium salt, trans -, for example, MONOPRIL[®] Tablets available from Bristol-Myers Squibb); moexipril hydrochloride (such as [3S-[2[R*(R*),3R*]]-2-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-3-isoquinolinecarboxylic acid, monohydrochloride, for

10 example, UNIRETIC[®] Tablets available from Schwarz); perindopril erbumine (such as 2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-Carboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid, 1-ethyl ester, compound with tert-butylamine (1:1), for example, ACEON[®] Tablets available from Solvay); quinapril (such as [3S-[2[R*(R*),3R*]]-2-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-

15 isoquinolinecarboxylic acid, monohydrochloride, for example, ACCURETIC[®] Tablets available from Parke-Davis); ramipril (such as 2-aza-bicyclo [3.3.0]octane-3-carboxylic acid derivative, for example, ALTACE[®] Capsules available from Monarch); enalapril maleate (such as (S)-1-[N -[1-(ethoxycarbonyl)-3- phenylpropyl]-L-alanyl]-L-proline, (Z)-2-butenedioate salt (1:1)., for example, VASOTEC[®] Tablets available from

20 Merck); lisinopril (such as (S)-1-[N -[2-(1-carboxy-3-phenylpropyl)-L-lysyl]-L-proline dihydrate, for example, PRINZIDE[®] Tablets available from Merck); delapril (which may be prepared as disclosed in US Patent No. 4,385,051); and spirapril (which may be prepared as disclosed in US Patent No. 4,470,972); benazeprilat (1H-1-Benzazepine-1-acetic acid, 3-[[[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-,

25 (3S)- CAS RN 86541-78-8); delapril hydrochloride (Glycine, N-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-, monohydrochloride CAS RN 83435-67-0); fosiopril sodium (L-Proline, 4-cyclohexyl-1-[[[(R)-[(1S)-2-methyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phenylbutyl)phosphinyl]acetyl]-, sodium salt, (4S)- CAS RN 88889-14-9); libenzapril (1H-1-Benzazepine-1-acetic acid, 3-[[[(1S)-5-amino-1-carboxypentyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-, (3S)- CAS

30 RN 109214-55-3); pentopril (1H-Indole-1-pentanoic acid, 2-carboxy-2,3-dihydro-.alpha.,.gamma.-dimethyl-.delta.-oxo-, .alpha.-ethyl ester, (.alpha.R,.gamma.R,2S)-

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 13 -

CAS RN 82924-03-6); perindopril 1H-Indole-2-carboxylic acid, 1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-, (2S,3aS,7aS)- CAS RN 82834-16-0); quinapril hydrochloride (3-Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-,
 5 monohydrochloride, (3S)- CAS RN 82586-55-); quinaprilat (3-Isoquinolinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-[[[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tetrahydro-, (3S)- CAS RN 82768-85-2); spirapril hydrochloride (1,4-Dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylic acid, 7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-, monohydrochloride, (8S)- CAS RN 94841-17-5);
 10 spiraprilat 1(4-Dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylic acid, 7-[(2S)-2-[[[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-, (8S)- CAS RN 83602-05-5); teprotide (Bradykinin potentiator BPP9a CAS RN 35115-60-7); lisinopril (L-Proline, N2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl- CAS RN 76547-98-3); zofenopril (L-Proline, 1-[(2S)-3-(benzoylthio)-2-methyl-1-oxopropyl]-4-(phenylthio)-, calcium salt (2:1), (4S)- CAS
 15 RN 81938-43-4).

"Calcium channel blockers" are a chemically diverse class of compounds having important therapeutic value in the control of a variety of diseases including several cardiovascular disorders such as hypertension, angina, and cardiac arrhythmias (Fleckenstein, *Cir. Res. V.* 52 (suppl. 1), p. 13-16 (1983); Fleckenstein,
 20 *Experimental Facts and Therapeutic Prospects*, John Wiley, New York (1983); McCall, D., *Curr. Pract Cardiol.*, v. 10, p. 1-11 (1985), each of which are incorporated herein by reference). Calcium channel blockers are a heterogeneous group of drugs that prevent or slow the entry of calcium into cells by regulating cellular calcium channels (Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Edition, Mack
 25 Publishing Company, Eaton, PA, p. 963 (1995) incorporated herein by reference). Calcium channel blockers useful in the present invention include but are not limited to, the besylate salt of amlodipine (such as 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulphonate, for example, NORVASC® available from Pfizer); cletiazem maleate (1,5-
 30 Benzothiazepin-4(5H)-one, 3-(acetyloxy)-8-chloro-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-(2S-cis)-, (Z)-2-butenedioate (1:1), see also U.S. Patent No. 4,567,195); isradipine (3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 4-(4-benzofurazanyl)-1,4-

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 14 -

dihydro-2,6-dimethyl-,methyl 1-methylethyl ester, ($\pm$)-4-(4-benzofurazanyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate, see also US Patent 4,466,972); nimodipine (such as isopropyl (2 - methoxyethyl) 1, 4- dihydro - 2, 6 - dimethyl - 4 - (3 - nitrophenyl) - 3, 5 - pyridine - dicarboxylate, for example, NIMOTOP[®] available from Bayer); felodipine (such as ethyl methyl 4-(2,3-dichlorophenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridinedicarboxylate, for example, PLENDIL[®] Extended-Release Tablets available from AstraZeneca LP); nilvadipine (3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-,3-methyl 5-(1-methylethyl) ester, also see US Patent No.3,799,934); nifedipine (such as 3,5-pyridinedicarboxylic acid,1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-, dimethyl ester, for example, PROCARDIA XL[®] Extended Release Tablets available from Pfizer); diltiazem hydrochloride (such as 1,5-Benzothiazepin-4(5H)-one,3-(acetyloxy)-5[2-(dimethylamino)ethyl]-2,-3-dihydro-2(4-methoxyphenyl)-, monohydrochloride, (+)-cis., for example, TIAZAC[®] Capsules available from Forest); verapamil hydrochloride (such as benzeneacetonitrile, (α)-[[3-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl] methylamino] propyl]-3,4-dimethoxy-(α)-(1-methylethyl) hydrochloride, for example, ISOPTIN[®] SR Tablets available from Knoll Labs); teludipine hydrochloride (3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 2-[[dimethylamino)methyl]-4-[2-[(1E)-3-(1,1-dimethylethoxy)-3-oxo-1-propenyl]phenyl]-1,4-dihydro-6-methyl-, diethyl ester, monohydrochloride) CAS RN 108700-03-4); belfosdil (Phosphonic acid, [2-(2-phenoxyethyl)-1,3-propanediyl]bis-, tetrabutyl ester CAS RN 103486-79-9); fostedil (Phosphonic acid, [[4-(2-benzothiazolyl)phenyl]methyl]-, diethyl ester CAS RN 75889-62-2).

Cardiovascular agents of the present invention which also act as "anti-anginal agents" are useful in the present invention. Angina includes those symptoms that occur when myocardial oxygen availability is insufficient to meet myocardial oxygen demand. Non-limiting examples of these agents include: ranolazine (hydrochloride 1-Piperazineacetamide, N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-, dihydrochloride CAS RN 95635-56-6); betaxolol hydrochloride (2-Propanol, 1-[4-[2 (cyclopropylmethoxy)ethyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]-, hydrochloride CAS RN 63659-19-8); butopropazine hydrochloride (Methanone, [4-[3(dibutylamino)propoxy]phenyl](2-ethyl-3-indoliziny)-, monohydrochloride CAS RN 62134-34-3); cinepazet maleate 1-Piperazineacetic acid,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 15 -

4-[1-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propenyl]-, ethyl ester, (2Z)-2-butenedioate (1:1) CAS RN 50679-07-7); tosisfen (Benzenesulfonamide, 4-methyl-N-[[[(1S)-1-methyl-2-phenylethyl]amino]carbonyl]- CAS RN 32295-18-4); verapamilhydrochloride (Benzeneacetoneitrile, .alpha.-[3-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino]propyl]-3,4-dimethoxy-.alpha.-(1-methylethyl)-, monohydrochloride CAS RN 152-11-4);

5 molsidomine (1,2,3-Oxadiazolium, 5-[(ethoxycarbonyl)amino]-3-(4-morpholinyl)-, inner salt CAS RN 25717-80-0); ranolazine hydrochloride (1-Piperazineacetamide, N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-, dihydrochloride CAS RN 95635-56-6); tosisfen (Benzenesulfonamide, 4-methyl-N-[[[(1S)-1-methyl-2-

10 phenylethyl]amino]carbonyl]- CAS RN 32295-18-4).

"Coronary vasodilators" may act to reduce angina systems by increasing the oxygen supply to the heart. Coronary vasodilators useful in the present invention include, but are not limited to, diltiazem hydrochloride (such as 1,5-Benzothiazepin-4(5H)-one,3-(acetyloxy)-5[2-(dimethylamino)ethyl]-2,-3-dihydro-2(4-methoxyphenyl)-, monohydrochloride, (+)-cis, for example, TIAZAC® Capsules available from Forest);

15 isosorbide dinitrate (such as 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 2,5-dinitrate, for example, ISORDIL® TITRADOSE® Tablets available from Wyeth-Ayerst); sosorbide mononitrate (such as 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol,5-nitrate, an organic nitrate, for example, Ismo® Tablets available from Wyeth-Ayerst); nitroglycerin (such as 2,3 propanetriol trinitrate,

20 for example, NITROSTAT® Tablets available from Parke-Davis); verapamil hydrochloride (such as benzeneacetoneitrile, (±)-(alpha)[3[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]methylamino]propyl]-3,4-dimethoxy-(alpha)-(1-methylethyl) hydrochloride, for example, COVERA HS® Extended-Release Tablets available from Searle); chromonar (which may be prepared as disclosed in US Patent No.

25 3,282,938); clonitate (*Annalen* 1870 155); droprenilamine (which may be prepared as disclosed in German Patent No. 2,521,113); lidoflazine (which may be prepared as disclosed in US Patent No. 3,267,104); prenylamine (which may be prepared as disclosed in US Patent No. 3,152,173); propatyl nitrate (which may be prepared as disclosed in French Patent No. 1,103,113); mioflazine hydrochloride (1-

30 Piperazineacetamide, 3-(aminocarbonyl)-4-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]-N-(2,6-dichlorophenyl)-, dihydrochloride CAS RN 83898-67-3); mixidine (Benzeneethanamine, 3,4-dimethoxy-N-(1-methyl-2-pyrrolidinylidene)- Pyrrolidine, 2-

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 16 -

[(3,4-dimethoxyphenethyl)imino]-1-methyl- 1-Methyl-2-[(3,4-
 dimethoxyphenethyl)imino]pyrrolidine CAS RN 27737-38-8); molsidomine (1,2,3-
 Oxadiazolium, 5-[(ethoxycarbonyl)amino]-3-(4-morpholinyl)-, inner salt CAS RN
 25717-80-0); isosorbide mononitrate (D-Glucitol, 1,4:3,6-dianhydro-, 5-nitrate CAS
 5 RN 16051-77-7); erythryl tetranitrate (1,2,3,4-Butanetetrol, tetranitrate, (2R,3S)-rel-
 CAS RN 7297-25-8); clonitrate(1,2-Propanediol, 3-chloro-, dinitrate (7Cl, 8Cl, 9Cl)
 CAS RN 2612-33-1); dipyridamole Ethanol, 2,2',2'',2'''-[(4,8-di-1-
 piperidinylpyrimido[5,4-d]pyrimidine-2,6-diyl)dinitrilo]tetrakis- CAS RN 58-32-2);
 nicorandil (CAS RN 65141-46-0 3-); pyridinecarboxamide (N-[2-(nitrooxy)ethyl]-
 10 Nisoldipine3,5-Pyridinedicarboxylic acid, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-,
 methyl 2-methylpropyl ester CAS RN 63675-72-9); nifedipine3,5-Pyridinedicarboxylic
 acid, 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-, dimethyl ester CAS RN 21829-25-
 4); perhexiline maleate (Piperidine, 2-(2,2-dicyclohexylethyl)-, (2Z)-2-butenedioate
 (1:1) CAS RN 6724-53-4); oxprenolol hydrochloride2-Propanol, 1-[(1-
 15 methylethyl)amino]-3-[2-(2-propenyloxy)phenoxy]-, hydrochloride CAS RN 6452-73-
 9); pentrinitrol (1,3-Propanediol, 2,2-bis[(nitrooxy)methyl]-, mononitrate (ester) CAS
 RN 1607-17-6); verapamil (Benzeneacetonitrile, .alpha.-[3-[[2-(3,4-
 dimethoxyphenyl)ethyl]methylanino]propyl]-3,4-dimethoxy-.alpha.-(1-methylethyl)-
 CAS RN 52-53-9).

20 The term "diuretic" includes compounds that increase the excretion of solutes
 (mainly NaCl) and water. In general, the primary goal of diuretic therapy is to reduce
 extracellular fluid volume in order to lower blood pressure or rid the body of excess
 interstitial fluid (edema). Non-limiting examples of diuretics which may be used within
 the scope of this invention include althiazide (which may be prepared as disclosed in
 25 British Patent No. 902,658); benzthiazide (which may be prepared as disclosed in
 U.S. Patent No. 3,108,097); buthiazide (which may be prepared as disclosed in British
 Patent Nos. 861,367); chlorothiazide (which may be prepared as disclosed in U.S.
 2,809,194); spironolactone (CAS Number 52-01-7); and triamterene (CAS Number
 396-01-0).

30 "Adrenergic stimulants" useful as cardiovascular agents in the present invention
 include, but are not limited to, guanfacine hydrochloride (such as N-amidino-2-(2,6-
 dichlorophenyl) acetamide hydrochloride, for example, TENEX[®] Tablets available from

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 17 -

Robins); methyldopa-hydrochlorothiazide (such as levo-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylalanine) combined with Hydrochlorothiazide (such as 6-chloro-3,4-dihydro-2 H -1,2,4-benzothiadiazine-7- sulfonamide 1,1-dioxide, for example, the combination as, for example, ALDORIL[®] Tablets available from Merck); methyldopa-chlorothiazide (such as 6-chloro-2 H -1, 2, 4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1, 1-dioxide and methyldopa as described above, for example, ALDOCLOR[®] Tablets available from Merck) ; clonidine hydrochloride (such as 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride and chlorthalidone (such as 2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindolyl) benzenesulfonamide), for example, COMBIPRES[®] Tablets available from Boehringer Ingelheim); clonidine hydrochloride (such as 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, for example, CATAPRES[®] Tablets available from Boehringer Ingelheim); clonidine (1H-Imidazol-2-amine, N-(2,6-dichlorophenyl)-4,5-dihydro- CAS RN 4205-90-7).

Generally, a total dosage of the above-described agents or medications can range from 1 to 3,000 mg/day, preferably from about 1 to 1,000 mg/day and more preferably from about 1 to 200 mg/day in single or 2-4 divided doses.

The cardiovascular agents useful for treating vascular conditions are administered in a therapeutically effective amount to treat the specified condition, for example, in a daily dose preferably ranging from about 1 to about 3000 mg per day, and more preferably about 5 to about 200 mg per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on such factors as the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

The term "therapeutically effective amount" means that amount of a therapeutic agent of the composition, such as the cardiovascular agents, sterol absorption inhibitor(s) and other pharmacological or therapeutic agents described below, that will elicit a biological or medical response of a tissue, system, animal or mammal that is being sought by the administrator (such as a researcher, doctor or veterinarian) which includes alleviation of the symptoms of the condition or disease being treated and the prevention, slowing or halting of progression of the condition (for example a vascular condition as discussed above).

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 18 -

As used herein, "combination therapy" or "therapeutic combination" means the administration of two or more different therapeutic agents, such as cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s), to prevent or treat a vascular condition, such as hyperlipidaemia (for example atherosclerosis, hypercholesterolemia or sitosterolemia), stroke, diabetes, obesity and/or reduce the level of sterol(s) in the plasma. As used herein, "vascular" comprises cardiovascular, cerebrovascular and combinations thereof. Such administration includes coadministration of these therapeutic agents in a substantially simultaneous manner, such as in a single tablet or capsule having a fixed ratio of active ingredients or in multiple, separate capsules for each therapeutic agent. Also, such administration includes use of each type of therapeutic agent in a sequential manner. In either case, the treatment using the combination therapy will provide beneficial effects in treating the vascular condition and other conditions as discussed above. A potential advantage of the combination therapy disclosed herein may be a reduction in the required amount of an individual therapeutic compound or the overall total amount of therapeutic compounds that are effective in treating the vascular condition. By using a combination of therapeutic agents, the side effects of the individual compounds can be reduced as compared to a monotherapy, which can improve patient compliance. Also, therapeutic agents can be selected to provide a broader range of complementary effects or complementary modes of action.

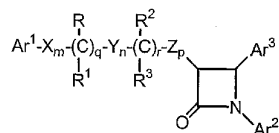
As discussed above, the compositions, pharmaceutical compositions and therapeutic combinations of the present invention comprise one or more sterol absorption inhibitors, such as the substituted azetidinone sterol absorption inhibitors or substituted β -lactam sterol absorption inhibitors discussed in detail below. As used herein, "sterol absorption inhibitor" means a compound capable of inhibiting the absorption of one or more sterols, including but not limited to cholesterol, phytosterols (such as sitosterol, campesterol, stigmasterol and avenosterol), 5α -stanols (such as cholestanol, 5α -campestanol, 5α -sitostanol), and mixtures thereof, when administered in a therapeutically effective (sterol absorption inhibiting) amount to a mammal or human.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 19 -

In a preferred embodiment, sterol absorption inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (I) below:



(I)

or isomers of the compounds of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (I) or of the isomers of the compounds of Formula (I), or prodrugs of the compounds of Formula (I) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of Formula (I), wherein, in Formula (I) above:

Ar^1 and Ar^2 are independently selected from the group consisting of aryl and R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{lower alkyl})-$ and $-\text{C}(\text{dilower alkyl})-$;

R and R^2 are independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ and $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$;

R^1 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

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

or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OR}^6$, $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 20 -

-NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷, -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶,
 -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁹,
 -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower alkylene)COOR⁶, -CH=CH-COOR⁶, -CF₃, -CN,
 -NO₂ and halogen;

5 R⁵ is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁶, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷,
 -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂R⁹, -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -
 SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂R⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, -(lower
 alkylene)COOR⁶ and

10 -CH=CH-COOR⁶;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of
 hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R⁹ is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl.

Preferably, R⁴ is 1-3 independently selected substituents, and R⁵ is preferably

15 1-3 independently selected substituents.

As used herein, the term "alkyl" or "lower alkyl" means straight or branched
 alkyl chains having from 1 to 6 carbon atoms and "alkoxy" means alkoxy groups
 having 1 to 6 carbon atoms. Non-limiting examples of lower alkyl groups include, for
 example, methyl, ethyl, propyl, and butyl groups.

20 "Alkenyl" means straight or branched carbon chains having one or more double
 bonds in the chain, conjugated or unconjugated. Similarly, "alkynyl" means straight or
 branched carbon chains having one or more triple bonds in the chain. Where an alkyl,
 alkenyl or alkynyl chain joins two other variables and is therefore bivalent, the terms
 alkylene, alkenylene and alkynylene are used.

25 "Cycloalkyl" means a saturated carbon ring of 3 to 6 carbon atoms, while
 "cycloalkylene" refers to a corresponding bivalent ring, wherein the points of
 attachment to other groups include all positional isomers.

"Halogeno" refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine radicals.

"Aryl" means phenyl, naphthyl, indenyl, tetrahydronaphthyl or indanyl.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 21 -

"Phenylene" means a bivalent phenyl group, including ortho, meta and para-substitution.

The statements wherein, for example, R , R^1 , R^2 and R^3 , are said to be independently selected from a group of substituents, mean that R , R^1 , R^2 and R^3 are
5 independently selected, but also that where an R , R^1 , R^2 and R^3 variable occurs more than once in a molecule, each occurrence is independently selected (e.g., if R is $-OR^6$, wherein R^6 is hydrogen, R^2 can be $-OR^6$ wherein R^6 is lower alkyl). Those skilled in the art will recognize that the size and nature of the substituent(s) will affect the number of substituents that can be present.

10 Compounds of the invention have at least one asymmetrical carbon atom and therefore all isomers, including enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers and racemates of the compounds of Formulae (I-XI) (where they exist) are contemplated as being part of this invention. The invention includes d and l isomers in both pure form and in admixture, including racemic mixtures. Isomers can be prepared using
15 conventional techniques, either by reacting optically pure or optically enriched starting materials or by separating isomers of a compound of the Formulae I-XI. Isomers may also include geometric isomers, e.g., when a double bond is present.

Those skilled in the art will appreciate that for some of the compounds of the Formulas I-XI, one isomer will show greater pharmacological activity than other
20 isomers.

Compounds of the invention with an amino group can form pharmaceutically acceptable salts with organic and inorganic acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and
25 carboxylic acids well known to those in the art. The salt is prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt. The free base form may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous sodium bicarbonate. The free base form differs from its respective salt form somewhat in certain physical properties, such as solubility in
30 polar solvents, but the salt is otherwise equivalent to its respective free base forms for purposes of the invention.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 22 -

Certain compounds of the invention are acidic (e.g., those compounds which possess a carboxyl group). These compounds form pharmaceutically acceptable salts with inorganic and organic bases. Examples of such salts are the sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also included are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

As used herein, "solvate" means a molecular or ionic complex of molecules or ions of solvent with those of solute (for example, one or more compounds of Formulae I-XI, isomers of the compounds of Formulae I-XI, or prodrugs of the compounds of Formulae I-XI). Non-limiting examples of useful solvents include polar, protic solvents such as water and/or alcohols (for example methanol).

As used herein, "prodrug" means compounds that are drug precursors which, following administration to a patient, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form).

Preferred compounds of Formula (I) are those in which Ar¹ is phenyl or R⁴-substituted phenyl, more preferably (4-R⁴)-substituted phenyl. Ar² is preferably phenyl or R⁴-substituted phenyl, more preferably (4-R⁴)-substituted phenyl. Ar³ is preferably R⁵-substituted phenyl, more preferably (4-R⁵)-substituted phenyl. When Ar¹ is (4-R⁴)-substituted phenyl, R⁴ is preferably a halogen. When Ar² and Ar³ are R⁴- and R⁵-substituted phenyl, respectively, R⁴ is preferably halogen or -OR⁶ and R⁵ is preferably -OR⁶, wherein R⁶ is lower alkyl or hydrogen. Especially preferred are compounds wherein each of Ar¹ and Ar² is 4-fluorophenyl and Ar³ is 4-hydroxyphenyl or 4-methoxyphenyl.

X, Y and Z are each preferably -CH₂-. R¹ and R³ are each preferably hydrogen. R and R² are preferably -OR⁶ wherein R⁶ is hydrogen, or a group readily metabolizable to a hydroxyl (such as -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁶ and -O(CO)NR⁶R⁷, defined above).

The sum of m, n, p, q and r is preferably 2, 3 or 4, more preferably 3. Preferred are compounds wherein m, n and r are each zero, q is 1 and p is 2.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

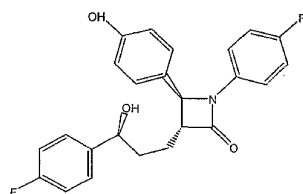
- 23 -

Also preferred are compounds of Formula (I) in which p, q and n are each zero, r is 1 and m is 2 or 3. More preferred are compounds wherein m, n and r are each zero, q is 1, p is 2, Z is $-\text{CH}_2-$ and R is $-\text{OR}^6$, especially when R^6 is hydrogen.

Also more preferred are compounds of Formula (I) wherein p, q and n are each zero, r is 1, m is 2, X is $-\text{CH}_2-$ and R^2 is $-\text{OR}^6$, especially when R^6 is hydrogen.

Another group of preferred compounds of Formula (I) is that in which Ar^1 is phenyl or R^4 -substituted phenyl, Ar^2 is phenyl or R^4 -substituted phenyl and Ar^3 is R^5 -substituted phenyl. Also preferred are compounds in which Ar^1 is phenyl or R^4 -substituted phenyl, Ar^2 is phenyl or R^4 -substituted phenyl, Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, and the sum of m, n, p, q and r is 2, 3 or 4, more preferably 3. More preferred are compounds wherein Ar^1 is phenyl or R^4 -substituted phenyl, Ar^2 is phenyl or R^4 -substituted phenyl, Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, and wherein m, n and r are each zero, q is 1 and p is 2, or wherein p, q and n are each zero, r is 1 and m is 2 or 3.

In a preferred embodiment, a sterol inhibitor of Formula (I) useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention is represented by Formula (II) (ezetimibe) below:



(II)

or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (II), or prodrugs of the compound of Formula (II) or of the salts or solvates of the compound of Formula (II).

Compounds of Formula I can be prepared by a variety of methods well known to those skilled in the art, for example such as are disclosed in U.S. Patents Nos. 5,631,365, 5,767,115, 5,846,966, 6,207,822, U.S. Provisional Patent Application No.

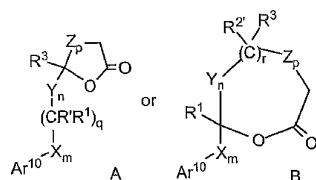
WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 24 -

60/279,288 filed March 28, 2001 and PCT Patent Application WO 93/02048, each of which is incorporated herein by reference, and in the Example below. For example, suitable compounds of Formula I can be prepared by a method comprising the steps of:

- 5 (a) treating with a strong base a lactone of the Formula A or B:



wherein R' and R^{2'} are R and R², respectively, or are suitably protected hydroxy groups; Ar¹⁰ is Ar¹, a suitably protected hydroxy-substituted aryl or a suitably protected amino-substituted aryl; and the remaining variables are as defined above for
10 Formula I, provided that in lactone of formula B, when n and r are each zero, p is 1-4;

- (b) reacting the product of step (a) with an imine of the formula



wherein Ar²⁰ is Ar², a suitably protected hydroxy-substituted aryl or a suitably protected amino-substituted aryl; and Ar³⁰ is Ar³, a suitably protected hydroxy-substituted aryl or a suitably protected amino-substituted aryl;
15

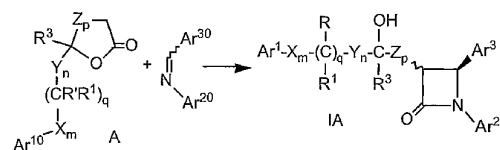
- c) quenching the reaction with an acid;
d) optionally removing the protecting groups from R', R^{2'}, Ar¹⁰, Ar²⁰ and Ar³⁰, when present; and
e) optionally functionalizing hydroxy or amino substituents at R, R², Ar¹, Ar²
20 and Ar³.

Using the lactones shown above, compounds of Formula IA and IB are obtained as follows:

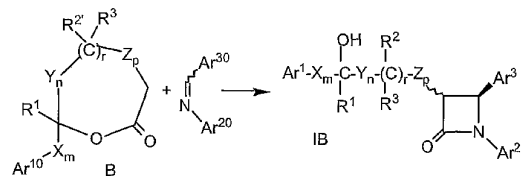
WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 25 -

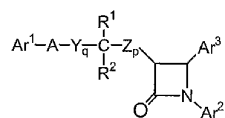


wherein the variables are as defined above; and



wherein the variables are as defined above.

- 5 Alternative sterol absorption inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (III) below:



10

(III)

- or isomers of the compounds of Formula (II), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (III) or of the isomers of the compounds of Formula (III), or prodrugs of the compounds of Formula (III) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of Formula (III), wherein, in Formula (III) above:

Ar¹ is R³-substituted aryl;

Ar² is R⁴-substituted aryl;

Ar³ is R⁵-substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 26 -

-CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

A is selected from -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

R¹ is selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷; R² is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and

5 aryl; or R¹ and R² together are =O;

q is 1, 2 or 3;

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

R⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of
 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷,
 10 -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-lower alkyl, -NR⁶SO₂-aryl, -CONR⁶R⁷,
 -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -
 O(CH₂)₁₋₁₀CONR⁶R⁷, o-halogeno, m-halogeno, o-lower alkyl, m-lower alkyl, -(lower
 alkylene)-COOR⁶, and -CH=CH-COOR⁶;

R³ and R⁴ are independently 1-3 substituents independently selected from the
 15 group consisting of R⁵, hydrogen, p-lower alkyl, aryl, -NO₂, -CF₃ and
 p-halogeno;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of
 hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and R⁹ is lower alkyl, aryl
 or aryl-substituted lower alkyl.

20 Preferred compounds of Formula I include those in which Ar¹ is
 R³-substituted phenyl, especially (4-R³)-substituted phenyl. Ar² is preferably R⁴-
 substituted phenyl, especially (4-R⁴)-substituted phenyl. Ar³ is preferably R⁵-
 substituted phenyl, especially (4-R⁵)-substituted phenyl. Mono-substitution of each of
 Ar¹, Ar² and Ar³ is preferred.

25 Y and Z are each preferably -CH₂-. R² is preferably hydrogen. R¹ is preferably
 -OR⁶ wherein R⁶ is hydrogen, or a group readily metabolizable to a hydroxyl (such as
 -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷, defined above). Also preferred are
 compounds wherein R¹ and R² together are =O.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 27 -

The sum of q and p is preferably 1 or 2, more preferably 1. Preferred are compounds wherein p is zero and q is 1. More preferred are compounds wherein p is zero, q is 1, Y is -CH₂- and R¹ is -OR⁶, especially when R⁶ is hydrogen.

Another group of preferred compounds is that in which Ar¹ is R³-substituted phenyl, Ar² is R⁴-substituted phenyl and Ar³ is R⁵-substituted phenyl.

Also preferred are compounds wherein Ar¹ is R³-substituted phenyl, Ar² is R⁴-substituted phenyl, Ar³ is R⁵-substituted phenyl, and the sum of p and q is 1 or 2, especially 1. More preferred are compounds wherein Ar¹ is R³-substituted phenyl, Ar² is R⁴-substituted phenyl, Ar³ is R⁵-substituted phenyl, p is zero and q is 1.

A is preferably -O-.

R³ is preferably -COOR⁶, -CONR⁶R⁷, -COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, NO₂ or halogeno. A more preferred definition for R³ is halogeno, especially fluoro or chloro.

R⁴ is preferably hydrogen, lower alkyl, -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, COR⁶ or halogeno, wherein R⁶ and R⁷ are preferably independently hydrogen or lower alkyl, and R⁹ is preferably lower alkyl. A more preferred definition for R⁴ is hydrogen or halogeno, especially fluoro or chloro.

R⁵ is preferably -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -(lower alkylene)-COOR⁶ or -CH=CH-COOR⁶, wherein R⁶ and R⁷ are preferably independently hydrogen or lower alkyl, and R⁹ is preferably lower alkyl. A more preferred definition for R⁵ is -OR⁶, -(lower alkylene)-COOR⁶ or -CH=CH-COOR⁶, wherein R⁶ is preferably hydrogen or lower alkyl.

Methods for making compounds of Formula III are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,688,990, which is incorporated herein by reference.

In another embodiment, sterol absorption inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (IV):

*c1ccc(cc1)C2=CC(=C(C=C2)C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=C(C=C5)C(=O)N(C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7

or isomers of the compounds of Formula (IV), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (IV) or of the isomers of the compounds of Formula (IV), or prodrugs of the compounds of Formula (IV) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of Formula (IV), wherein, in Formula (IV) above:

Ar¹ is aryl or R³-substituted aryl;

Ar² is aryl or R⁴-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the

15 R^1 is selected from the group consisting of:

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

$-(CH_2)_e-G-(CH_2)_r-$, wherein G is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR^B- or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

20 $-(C_2-C_6 \text{ alkenylene})-$; and

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R^5 is selected from:

$$-\overset{|}{\text{CH}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})-, -\overset{|}{\text{CF}}-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-, -\overset{|}{\text{C}}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^9)-, -\overset{|}{\text{N}}-, \text{ or } -\overset{|}{\text{N}}\text{O}^-;$$

WO 02/058731

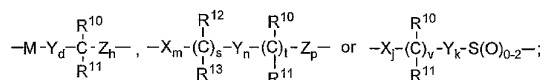
PCT/US02/01196

- 29 -

R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$, $-CH=CH-$ and $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^5 together with an adjacent R^6 , or R^5 together with an adjacent R^7 , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;

- 5 a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R^6 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1; provided that when R^7 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^6 's can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R^7 's can be the same or different;

- 10 and when Q is a bond, R^1 also can be selected from:



where M is $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ and $-C(\text{di-}(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$;

- 15 R^{10} and R^{12} are independently selected from the group consisting of $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$ and $-O(CO)NR^{14}R^{15}$;

R^{11} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1-C_6) \text{ alkyl}$ and aryl; or R^{10} and R^{11} together are $=O$, or R^{12} and R^{13} together are $=O$;

d is 1, 2 or 3;

- 20 h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

- 25 v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

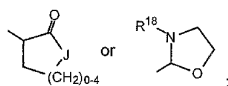
WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 30 -

R^2 is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkenyl, R^{17} -substituted aryl, R^{17} -substituted benzyl, R^{17} -substituted benzyloxy, R^{17} -substituted aryloxy, halogeno, $-NR^{14}R^{15}$, $NR^{14}R^{15}(C_1-C_6$
 5 alkylene)-, $NR^{14}R^{15}C(O)(C_1-C_6$ alkylene)-, $NHC(O)R^{16}$, OH, C_1-C_6 alkoxy, $-OC(O)R^{16}$, $-COR^{14}$, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, NO_2 , $-S(O)_{0,2}R^{18}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$ and $-(C_1-C_6$ alkylene) $COOR^{14}$; when R^2 is a substituent on a

heterocycloalkyl ring, R^2 is as defined, or is $=O$ or ; and, where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl, (C_1-C_6) alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,
 10 C_6 alkoxy, aryloxy, (C_1-C_6) alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy, $-(CH_2)_{1-6}CONR^{18}R^{18}$,



wherein J is $-O-$, $-NH-$, $-NR^{18}$ or $-CH_2-$;

R^3 and R^4 are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C_1-C_6) alkyl,
 15 $-OR^{14}$, $-O(CO)R^{14}$, $-O(CO)OR^{16}$, $-O(CH_2)_{1-2}OR^{14}$, $-O(CO)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{14}(CO)R^{15}$, $-NR^{14}(CO)OR^{16}$, $-NR^{14}(CO)NR^{15}R^{19}$, $-NR^{14}SO_2R^{16}$, $-COOR^{14}$, $-CONR^{14}R^{15}$, $-COR^{14}$, $-SO_2NR^{14}R^{15}$, $S(O)_{0,2}R^{18}$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^{14}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{14}R^{15}$, $-(C_1-C_6$ alkylene) $-COOR^{14}$, $-CH=CH-COOR^{14}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen;

20 R^8 is hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl (C_1-C_6) alkyl, $-C(O)R^{14}$ or $-COOR^{14}$;

R^9 and R^{17} are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{14}R^{15}$, OH and halogeno;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 31 -

R^{14} and R^{15} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, aryl and aryl-substituted (C_1-C_6) alkyl;

R^{16} is (C_1-C_6) alkyl, aryl or R^{17} -substituted aryl;

R^{18} is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; and

5 R^{19} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6) alkoxy.

As used in Formula (IV) above, "A" is preferably an R^2 -substituted, 6-membered heterocycloalkyl ring containing 1 or 2 nitrogen atoms. Preferred heterocycloalkyl rings are piperidinyl, piperazinyl and morpholinyl groups. The ring "A" is preferably joined to the phenyl ring through a ring nitrogen. Preferred R^2 substituents are hydrogen and lower alkyl. R^{19} is preferably hydrogen.

Ar^2 is preferably phenyl or R^4 -phenyl, especially $(4-R^4)$ -substituted phenyl. Preferred definitions of R^4 are lower alkoxy, especially methoxy, and halogeno, especially fluoro.

15 Ar^1 is preferably phenyl or R^3 -substituted phenyl, especially $(4-R^3)$ -substituted phenyl.

There are several preferred definitions for the $-R^1-Q-$ combination of variables:

Q is a bond and R^1 is lower alkylene, preferably propylene;

Q is a spiro group as defined above, wherein preferably R^6 and R^7 are each

ethylene and R^5 is $-\overset{|}{\text{CH}}-$ or $-\overset{|}{\text{C}}(\text{OH})-$;

Q is a bond and R^1 is $-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{\text{M}}}-Y_d-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{\text{C}}}-Z_n-$ wherein the variables

20 are chosen such that R^1 is $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$;

Q is a bond and R^1 is $-\overset{\overset{R^{12}}{|}}{\underset{\underset{R^{13}}{|}}{\text{X}_m}}-(\overset{\overset{R^{12}}{|}}{\underset{\underset{R^{13}}{|}}{\text{C}}})_s-\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{\text{Y}_n}}-(\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{\text{C}}})_t-Z_p-$ wherein the

variables are chosen such that R^1 is $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_2-$; and

WO 02/058731

PCT/US02/01196

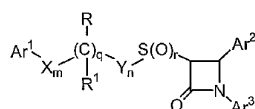
- 32 -

Q is a bond and R^1 is $-X_j-(\overset{\overset{R^{10}}{|}}{\underset{\underset{R^{11}}{|}}{C}})_v-Y_k-S(O)_{0-2}-$ wherein the

variables are chosen such that R^1 is $-CH(OH)-CH_2-S(O)_{0-2}-$.

Methods for making compounds of Formula IV are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,656,624, which is incorporated herein by reference.

5 In another embodiment, sterol absorption inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (V):



10

(V)

or isomers of the compounds of Formula (V), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (V) or of the isomers of the compounds of Formula (V), or prodrugs of the compounds of Formula (V) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of Formula (V), wherein, in Formula (V) above:

- 15 Ar^1 is aryl, R^{10} -substituted aryl or heteroaryl;
 Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;
 Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;
 X and Y are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$,
 $-CH$ (lower alkyl)- and $-C$ (dilower alkyl)-;
 R is $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ or $-O(CO)NR^6R^7$; R^1 is hydrogen, lower alkyl
20 or aryl; or R and R^1 together are $=O$;
 q is 0 or 1;
 r is 0, 1 or 2;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 33 -

m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$,
 5 $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$,
 $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$,
 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(lower\ alkylene)COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$,
 10 $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,
 halogen,
 $-(lower\ alkylene)COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of
 15 hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

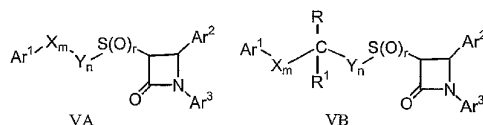
R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$,
 20 $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$,
 $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$,
 $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen.

Within the scope of Formula V, there are included two preferred structures. In
 Formula VA, q is zero and the remaining variables are as defined above, and in
 25 Formula VB, q is 1 and the remaining variables are as defined above:

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 34 -



R^4 , R^5 and R^{10} are each preferably 1-3 independently selected substituents as set forth above. Preferred are compounds of Formula (V) wherein Ar^1 is phenyl, R^{10} -substituted phenyl or thienyl, especially (4- R^{10})-substituted phenyl or thienyl. Ar^2 is preferably R^4 -substituted phenyl, especially (4- R^4)-substituted phenyl. Ar^3 is preferably phenyl or R^5 -substituted phenyl, especially (4- R^5)-substituted phenyl. When Ar^1 is R^{10} -substituted phenyl, R^{10} is preferably halogeno, especially fluoro. When Ar^2 is R^4 -substituted phenyl, R^4 is preferably $-\text{OR}^6$, especially wherein R^6 is hydrogen or lower alkyl. When Ar^3 is R^5 -substituted phenyl, R^5 is preferably halogeno, especially fluoro. Especially preferred are compounds of Formula (V) wherein Ar^1 is phenyl, 4-fluorophenyl or thienyl, Ar^2 is 4-(alkoxy or hydroxy)phenyl, and Ar^3 is phenyl or 4-fluorophenyl.

X and Y are each preferably $-\text{CH}_2-$. The sum of m, n and q is preferably 2, 3 or 4, more preferably 2. When q is 1, n is preferably 1 to 5.

Preferences for X, Y, Ar^1 , Ar^2 and Ar^3 are the same in each of Formulae (VA) and (VB).

In compounds of Formula (VA), the sum of m and n is preferably 2, 3 or 4, more preferably 2. Also preferred are compounds wherein the sum of m and n is 2, and r is 0 or 1.

In compounds of Formula (VB), the sum of m and n is preferably 1, 2 or 3, more preferably 1. Especially preferred are compounds wherein m is zero and n is 1. R^1 is preferably hydrogen and R is preferably $-\text{OR}^6$ wherein R^6 is hydrogen, or a group readily metabolizable to a hydroxyl (such as $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^8$, $-\text{O}(\text{CO})\text{OR}^9$ and $-\text{O}(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$, defined above), or R and R^1 together form a $=\text{O}$ group.

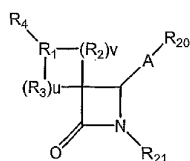
Methods for making compounds of Formula V are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,624,920, which is incorporated herein by reference.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 35 -

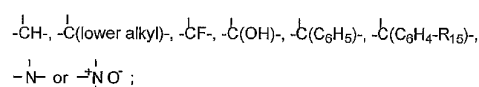
In another embodiment, sterol absorption inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (VI):



(VI)

or isomers of the compounds of Formula (VI), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (VI) or of the isomers of the compounds of Formula (VI), or prodrugs of the compounds of Formula (VI) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of Formula (VI), wherein:

R₁ is



R₂ and R₃ are independently selected from the group consisting of:

-CH₂-, -CH(lower alkyl)-, -C(di-lower alkyl)-, -CH=CH- and -C(lower alkyl)=CH-; or R₁ together with an adjacent R₂, or R₁ together with an adjacent R₃, form a -CH=CH- or a -CH=C(lower alkyl)- group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R₂ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, v is 1; provided that when R₃ is -CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5; B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; B-(CH₂)₆-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R₆)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 36 -

provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; B-(C₂-C₆ alkenylene)-; B-(C₄-C₆ alkadienylene)-; B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆ alkenylene)-, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6; B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is

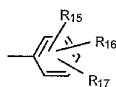
5 C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6; B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆ alkenylene)- or B-(C₂-C₆ alkenylene)-V-(CH₂)_t-, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6; B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, wherein Z and V are as defined above and a, b and d are

10 independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or T-(CH₂)_s-, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

R₁ and R₄ together form the group $\text{B}-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$;

B is selected from indenyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or

15 W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or



20 W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, -CF₃, -OCF₃, benzyl, R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-lower

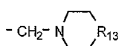
25 alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, OH, halogeno, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₈, tert-butyltrimethylsilyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 37 -

-lower alkylene-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower

alkyleneoxy)- and  for substitution on ring carbon atoms, and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -C(O)OR₁₀,

- 5 -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

- 10 R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or

R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,



, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

- 15 R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl,

- 20 W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above.

One group of preferred compounds of Formula VI is that in which R₂₁ is

- 25 selected from phenyl, W-substituted phenyl, indanyl, benzofuranyl, benzodioxolyl, tetrahydronaphthyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl or cyclopropyl,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 38 -

wherein W is lower alkyl, lower alkoxy, OH, halogeno, -N(R₈)(R₉),
-NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(lower alkyl), -COOR₁₉,
-CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, phenoxy, benzyloxy, -OCF₃, -CH=C(O)R₁₂ or tert-
butyldimethylsilyloxy, wherein R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ and R₁₉ are as defined for Formula

5 IV. When W is 2 or 3 substituents, the substituents can be the same or different.

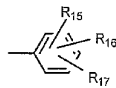
Another group of preferred compounds of Formula VI is that in which R₂₀ is
phenyl or W-substituted phenyl, wherein preferred meanings of W are as defined
above for preferred definitions of R₂₁.

More preferred are compounds of Formula VI wherein R₂₀ is phenyl or
10 W-substituted phenyl and R₂₁ is phenyl, W-substituted phenyl, indanyl, benzofuranyl,
benzodioxolyl, tetrahydronaphthyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl or
cyclopropyl; W is lower alkyl, lower alkoxy, OH, halogeno, -N(R₈)(R₉),
-NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, NO₂, -CN, -N₃, -SH, -S(O)₀₋₂-(lower alkyl), -COOR₁₉,
-CON(R₈)(R₉), -COR₁₂, phenoxy, benzyloxy, -CH=CHC(O)R₁₂, -OCF₃ or tert-butyl-
15 dimethyl-silyloxy, wherein when W is 2 or 3 substituents, the substituents can be the
same or different, and wherein R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ and R₁₉ are as defined in Formula
VI.

Also preferred are compounds of Formula VI wherein R₁ is $\overset{|}{-CH-}$ or $\overset{|}{-C(OH)-}$.

Another group of preferred compounds of Formula VI is in which R₂ and R₃ are
20 each -CH₂- and the sum of u and v is 2, 3 or 4, with u=v=2 being more preferred.

R₄ is preferably B-(CH₂)_q- or B-(CH₂)₆-Z-(CH₂)_r-, wherein B, Z, q, e and r are



as defined above. B is preferably
hydrogen and wherein R₁₅ is preferably H, OH, lower alkoxy, especially methoxy, or
halogeno, especially chloro.

25 Preferably Z is -O-, e is 0, and r is 0.

Preferably q is 0-2.

R₂₀ is preferably phenyl or W-substituted phenyl.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 39 -

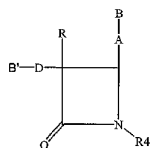
Preferred W substituents for R₂₀ are lower alkoxy, especially methoxy and ethoxy, OH, and -C(O)R₁₂, wherein R₁₂ is preferably lower alkoxy.

Preferably R₂₁ is selected from phenyl, lower alkoxy-substituted phenyl and F-phenyl.

5 Especially preferred are compounds of Formula VI wherein R₁ is -CH- , or -C(OH)- , R₂ and R₃ are each -CH₂-, u=v=2, R₄ is B-(CH₂)_q-, wherein B is phenyl or phenyl substituted by lower alkoxy or chloro, q is 0-2, R₂₀ is phenyl, OH-phenyl, lower alkoxy-substituted phenyl or lower alkoxycarbonyl-substituted phenyl, and R₂₁ is phenyl, lower alkoxy-substituted phenyl or F-phenyl.

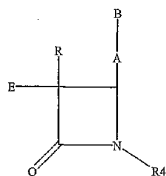
10 Methods for making compounds of Formula VI are well known to those skilled in the art. Non-limiting examples of suitable methods are disclosed in U.S. Patent No. 5,698,548, which is incorporated herein by reference.

In another embodiment, sterol inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formulae (VIIA) and (VIIB):



(VIIA)

and



(VIIB)

20

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 40 -

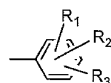
or isomers of the compounds of Formulae (VIIA) or (VIIB), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formulae (VIIA) or (VIIB) or of the isomers of the compounds of Formulae (VIIA) or (VIIB), or prodrugs of the compounds of Formulae (VIIA) or (VIIB) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of

5 Formulae (VIIA) or (VIIB),

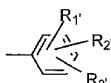
wherein in Formulae (VIIA) and (VIIB) above:

A is $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$ or $-(\text{CH}_2)_p-$ wherein p is 0, 1 or 2;

B is



10 B' is



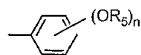
D is $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})-$ or $-(\text{CH}_2)_q-$ wherein m is 1, 2, 3 or 4 and q is 2, 3 or 4;

E is C_{10} to C_{20} alkyl or $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_9 \text{ to } \text{C}_{19})\text{-alkyl}$, wherein the alkyl is straight or branched, saturated or containing one or more double bonds;

15 R is hydrogen, $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ alkyl, straight or branched, saturated or containing one or more double bonds, or $\text{B}-(\text{CH}_2)_r-$, wherein r is 0, 1, 2, or 3;

R_1 , R_2 , R_3 , R_1' , R_2' , and R_3' are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, carboxy, NO_2 , NH_2 , OH, halogeno, lower alkylamino, dialkylamino, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_5$, $\text{R}_6\text{O}_2\text{SNH}-$ and $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$;

20 R_4 is



wherein n is 0, 1, 2 or 3;

R_5 is lower alkyl; and

25 R_6 is OH, lower alkyl, phenyl, benzyl or substituted phenyl wherein the substituents are 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 41 -

alkyl, lower alkoxy, carboxy, NO₂, NH₂, OH, halogeno, lower alkylamino and dilower alkylamino.

Preferred are compounds of Formula (VIIA) wherein R is hydrogen, saturated or mono-unsaturated C₁-C₁₀ alkyl or phenyl. Another group of preferred compounds of Formula (VIIA) is that in which D is propyl (i.e., -(CH₂)_q- and q is 3). A third group of preferred compounds of Formula (VIIA) is that wherein R₄ is p-methoxyphenyl or 2,4,6-trimethoxyphenyl. Still another group of preferred compounds of Formula (VIIA) is that wherein A is ethylene or a bond (i.e., -(CH₂)_p- wherein p is zero). R₁', R₂', and R₃' are preferably each hydrogen, and preferably R₁ is hydrogen, hydroxy, nitro, lower alkoxy, amino or t-butoxycarbonyl-amino and R₂ and R₃ are each hydrogen.

More preferred are compounds of Formula (VIIA) wherein R₁', R₂', and R₃' are each hydrogen; R₁ is hydrogen, hydroxy, nitro, lower alkoxy, amino or t-butoxycarbonyl-amino and R₂ and R₃ are each hydrogen; R is hydrogen, ethyl or phenyl; D is propyl; R₄ is p-methoxyphenyl or 2,4,6-trimethoxyphenyl; and A is ethylene or a bond.

Preferred compounds of Formula (VIIA), wherein B' is phenyl, are shown in the following table:

D	R	A	B	R ₄
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-MeO-phenyl	p-MeO-phenyl
-CH ₂ C(O)-	phenyl	---	phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-OH-phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	ethylene	p-MeO-phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	3-MeO-phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	ethyl	---	phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	phenyl	---	phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	ethyl	---	phenyl	2,4,6-tri-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	methyl	---	phenyl	p-MeO-phenyl
-(CH ₂) ₃ -	H	---	p-NH ₂ -phenyl	p-MeO-phenyl

The first-listed compound in the above table having the (3R,4S) absolute stereochemistry is more preferred.

Preferred compounds of Formula (VIIB) are those wherein R is hydrogen, methyl, ethyl, phenyl or phenylpropyl. Another group of preferred compounds of Formula (VIIB) is that wherein R₄ is p-methoxyphenyl or 2,4,6-trimethoxyphenyl. Still another group of preferred compounds of Formula (VIIB) is that wherein A is ethylene or a bond. Yet another group of preferred compounds of Formula (VIIB) is that wherein E is decyl, oleoyl or 7-Z-hexadecenyl. Preferably R₁, R₂ and R₃ are each hydrogen.

WO 02/058731

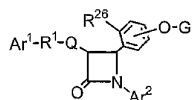
PCT/US02/01196

- 43 -

More preferred compounds of Formula (VIIb) are those wherein R is hydrogen, methyl, ethyl, phenyl or phenylpropyl; R₄ is p-methoxyphenyl or 2,4,6-trimethoxyphenyl; A is ethylene or a bond; E is decyl, oleoyl or 7-Z-hexadecenyl; and R₁, R₂ and R₃ are each hydrogen.

- 5 A preferred compound of Formula (VIIb) is that wherein E is decyl, R is hydrogen, B-A is phenyl and R₄ is p-methoxyphenyl.

In another embodiment, sterol inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (VIII):

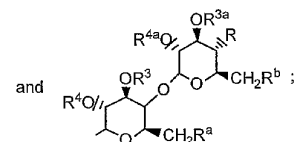
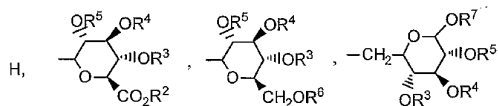


(VIII)

or isomers of the compounds of Formula (VIII), or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (VIII) or of the isomers of the compounds of Formula (VIII), or prodrugs of the compounds of Formula (VIII) or of the isomers, salts or solvates of the compounds of Formula (VIII), wherein, in Formula (VIII) above,

R²⁶ is H or OG¹;

G and G¹ are independently selected from the group consisting of



provided that when R²⁶ is H or

OH, G is not H;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 44 -

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

5 R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

10 R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

15 T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

20 R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolyl or morpholyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolyl or morpholyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 45 -

forms the spiro group $(R^{14})_b \begin{array}{c} \diagup \\ R^{12} \\ \diagdown \end{array} (R^{13})_a$; and

R^1 is selected from the group consisting of

$-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

5 $-(CH_2)_e-E-(CH_2)_r-$, wherein E is $-O-$, $-C(O)-$, phenylene, $-NR^{22}-$ or $-S(O)_{0-2}-$, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

$-(C_2-C_6)alkenylene-$; and

$-(CH_2)_f-V-(CH_2)_g-$, wherein V is C_3-C_6 cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

10 R^{12} is

$-\dot{C}H-$, $-\dot{C}(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-\dot{C}F-$, $-\dot{C}(OH)-$, $-\dot{C}(C_6H_4-R^{23})-$, $-\dot{N}-$, or $-\dot{N}O^-$;

R^{13} and R^{14} are independently selected from the group consisting of

$-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(di-(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$, $-CH=CH-$ and $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^{12} together with an adjacent R^{13} , or R^{12} together with an adjacent

15 R^{14} , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

provided that when R^{13} is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1;

provided that when R^{14} is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1;

provided that when a is 2 or 3, the R^{13} 's can be the same or different; and

20 provided that when b is 2 or 3, the R^{14} 's can be the same or different;

and when Q is a bond, R^1 also can be:

$-\dot{M}-\dot{Y}_d-\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ \dot{C} \\ | \\ R^{16} \end{array}-Z_n-$, $-\dot{X}_m-\begin{array}{c} R^{17} \\ | \\ \dot{C} \\ | \\ R^{18} \end{array}-Y_n-\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ \dot{C} \\ | \\ R^{16} \end{array}-Z_p-$ or $-\dot{X}_j-\begin{array}{c} R^{15} \\ | \\ \dot{C} \\ | \\ R^{16} \end{array}-Y_k-S(O)_{0-2}-$;

M is $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$;

X , Y and Z are independently selected from the group consisting of

25 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ and $-C(di-(C_1-C_6) \text{ alkyl})-$;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 46 -

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹,
 5 -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of
 10 -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

15 h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

20 v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is
$$\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$$
, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

25 R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 47 -

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

5 R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy.

Ar² is preferably phenyl or R¹¹-phenyl, especially (4-R¹¹)-substituted phenyl. Preferred definitions of R¹¹ are lower alkoxy, especially methoxy, and halogeno, especially fluoro.

10 Ar¹ is preferably phenyl or R¹⁰-substituted phenyl, especially (4-R¹⁰)-substituted phenyl. Preferably R¹⁰ is halogeno, and more preferably fluoro.

There are several preferred definitions for the -R¹-Q- combination of variables:

Q is a bond and R¹ is lower alkylene, preferably propylene;

Q is a spiro group as defined above, wherein preferably R¹³ and R¹⁴ are each

15 ethylene and R¹² is $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \end{array}$ or $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}(\text{OH})- \\ | \end{array}$, and R¹ is -(CH₂)_q wherein q is 0-6;

Q is a bond and R¹ is $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{M}-\text{Y}_d-\text{C}-\text{Z}_n- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$ wherein the variables

are chosen such that R¹ is -O-CH₂-CH(OH)-;

Q is a bond and R¹ is $\begin{array}{c} \text{R}^{17} \quad \text{R}^{15} \\ | \quad | \\ -\text{X}_m-(\text{C})_s-\text{Y}_n-(\text{C})_l-\text{Z}_p- \\ | \quad | \\ \text{R}^{18} \quad \text{R}^{16} \end{array}$ wherein the

variables are chosen such that R¹ is -CH(OH)-(CH₂)₂-; and

Q is a bond and R¹ is $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$ wherein the

variables are chosen such that R¹ is -CH(OH)-CH₂-S(O)₀₋₂-.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 48 -

A preferred compound of Formula (VIII) therefore, is one wherein G and G¹ are as defined above and in which the remaining variables have the following definitions:

Ar¹ is phenyl or R¹⁰-substituted phenyl, wherein R¹⁰ is halogeno;

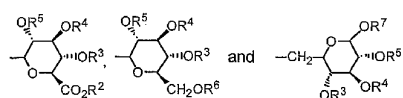
Ar² is phenyl or R¹¹-phenyl, wherein R¹¹ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkoxy and halogeno;

Q is a bond and R¹ is lower alkylene; Q, with the 3-position

ring carbon of the azetidinone, forms the group $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} (\text{R}^{13})_a \\ | \\ (\text{R}^{14})_b \end{array}$ wherein preferably R¹³ and R¹⁴ are each ethylene and a and b are each 1, and wherein R¹² is

$\begin{array}{c} | \\ \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(\text{OH}) \text{---} \end{array}$; Q is a bond and R¹ is -O-CH₂-CH(OH)-; Q is a bond and R¹ is
 10 -CH(OH)-(CH₂)₂-; or Q is a bond and R¹ is -CH(OH)-CH₂-S(O)₀₋₂-.

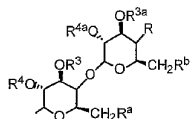
Preferred variables for G and G¹ groups of the formulae



are as follows:

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from the group
 15 consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, benzyl and acetyl.

Preferred variables for group G or G¹ of the formula:



are as follows:

R³, R^{3a}, R⁴ and R^{4a} are selected from the group consisting of H,
 20 (C₁-C₆)alkyl, benzyl and acetyl;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 49 -

-OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy and -W-R³⁰,

wherein W is -O-C(O)- or -O-C(O)-NR³¹-, R³¹ is H and

R³⁰ is (C₁-C₆)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₆)alkyl, T, T-(C₁-C₆)alkyl, or T or

T-(C₁-C₆)alkyl wherein T is substituted by one or two halogeno or (C₁-C₆)alkyl

5 groups.

Preferred R³⁰ substituents are selected from the group consisting of:

2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-methylphenyl,

2-thienylmethyl, 2-methoxy-carbonylethyl, thiazol-2-yl-methyl, 2-furyl,

2-methoxycarbonylbutyl and phenyl.

10 Preferred combinations of R, R^a and R^b are as follows:

1) R, R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-NH-R³⁰, especially

wherein R^a is -OH and R and R^b are -O-C(O)-NH-R³⁰ and R³⁰ is selected

from the preferred substituents identified above, or wherein R and R^a are each

-OH and R^b is -O-C(O)-NH-R³⁰ wherein R³⁰ is 2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-

15 phenyl, 2,6-dichlorophenyl;

2) R^a is -OH, halogeno, azido or (C₁-C₆)-alkoxy(C₁-C₆)alkoxy, R^b is H,

halogeno, azido or (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy, and R is

-O-C(O)-NH-R³⁰, especially compounds wherein R^a is -OH, R^b is H and R³⁰

is 2-fluorophenyl;

20 3) R, R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-R³⁰ and R³⁰ is

(C₁-C₆)alkyl, T, or T substituted by one or two halogeno or (C₁-C₆)alkyl

groups, especially compounds wherein R is -OH and R^a and R^b are

-O-C(O)-R³⁰ wherein R³⁰ is 2-furyl; and

4) R, R^a and R^b are independently -OH or halogeno. Three additional

25 classes of preferred compounds are those wherein the C^{1'} anomeric oxy is

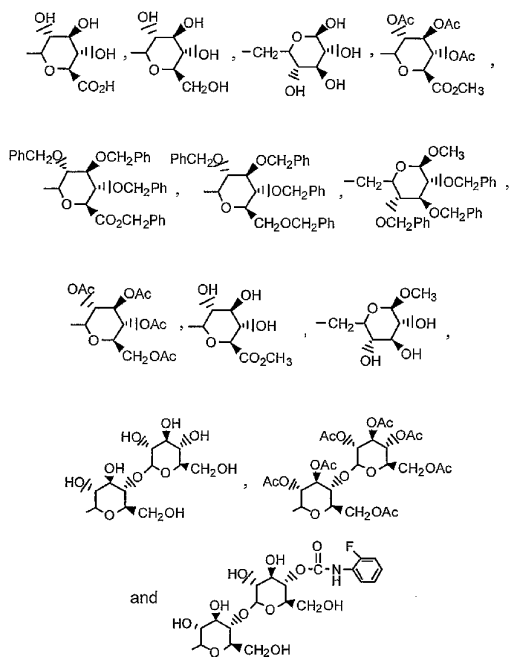
beta, wherein the C^{2'} anomeric oxy is beta, and wherein the R group is alpha.

G and G¹ are preferably selected from:

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 50 -

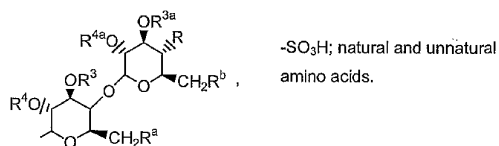


wherein Ac is acetyl and Ph is phenyl.

10 Preferably, R²⁶ is H or OH, more preferably H. The -O-G substituent is preferably in the 4-position of the phenyl ring to which it is attached.

In another embodiment, sterol inhibitors useful in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention are represented by Formula (IX) below:

a) OH;
b) OCH₃;
c) fluorine and
d) chlorine.

[illegible]

15 W is independently selected from the group consisting of
-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 52 -

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is independently selected from the group consisting of R³²-substituted T, R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl, R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is independently selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

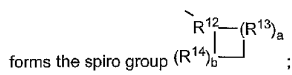
T is independently selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolinyl or morpholinyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolinyl or morpholinyl group;

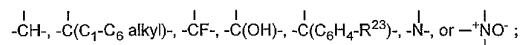
Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is -(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,



R¹² is



WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 53 -

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))- , -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy.

Ar¹ is preferably phenyl or R¹⁰-substituted phenyl, especially (4-R¹⁰)-substituted phenyl. A preferred definition of R¹⁰ is halogeno, especially fluoro. Preferably Q is a lower alkyl or a spiro group as defined above, wherein

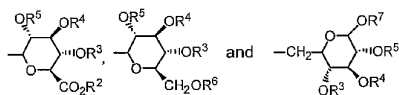
A preferred compound of formula IX, therefore, is one wherein R¹ is as defined above and in which the remaining variables have the following definitions:

Ar² is phenyl or R¹¹-phenyl, wherein R¹¹ is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of C₁-C₆ alkoxy and halogeno;

3-position ring carbon of the azetidinone, forms the group $(R^{14})_b$ 

15 wherein preferably R^{13} and R^{14} are each ethylene and a and b are each 1, and

Preferred variables for R¹ groups of the formula



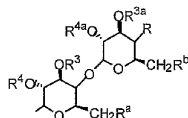
20 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ and R⁷ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, benzyl and acetyl.

Preferred variables for group R^1 of the formula

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 55 -



are as follows:

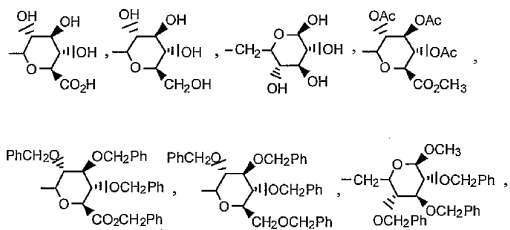
R^3 , R^{3a} , R^4 and R^{4a} are selected from the group consisting of H, (C1-C6)alkyl, benzyl and acetyl;

- 5 R , R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkoxy and -W- R^{30} , wherein W is -O-C(O)- or -O-C(O)-NR³¹-, R^{31} is H and R^{30} is (C1-C6)alkyl, -C(O)-(C1-C4)alkoxy-(C1-C6)alkyl, T, T-(C1-C6)alkyl, or T or T-(C1-C6)alkyl wherein T is substituted by one or two halogeno or (C1-C6)alkyl groups.
- 10 Preferred R^{30} substituents are 2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl, 2-methylphenyl, 2-thienylmethyl, 2-methoxy-carbonylethyl, thiazol-2-yl-methyl, 2-furyl, 2-methoxycarbonylbutyl and phenyl. Preferred combinations of R , R^a and R^b are as follows: (1) R , R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)-NH- R^{30} , especially wherein R^a is -OH and R and R^b are -O-C(O)-NH- R^{30} and R^{30} is
- 15 selected from the preferred substituents identified above, or wherein R and R^a are -OH and R^b is -O-C(O)-NH- R^{30} wherein R^{30} is 2-fluorophenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,6-dichlorophenyl; (2) R^a is -OH, halogeno, azido or (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkoxy, R^b is H, halogeno, azido or (C1-C6)alkoxy(C1-C6)alkoxy, and R is -O-C(O)-NH- R^{30} , especially compounds wherein R^a is -OH, R^b is H and R^{30} is 2-fluorophenyl; (3) R ,
- 20 R^a and R^b are independently -OH or -O-C(O)- R^{30} and R^{30} is (C1-C6)alkyl, T, or T substituted by one or two halogeno or (C1-C6)alkyl groups, especially compounds wherein R is -OH and R^a and R^b are -O-C(O)- R^{30} wherein R^{30} is 2-furyl; and (4) R , R^a and R^b are independently -OH or halogeno. Three additional classes of preferred are compounds are those wherein the C1' anomeric oxy is beta, wherein the C2'
- 25 anomeric oxy is beta, and wherein the R group is alpha.

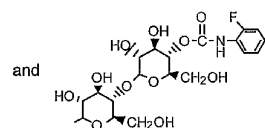
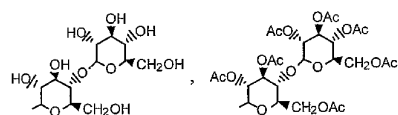
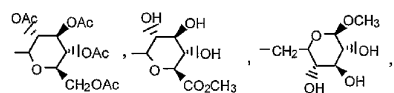
WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 56 -

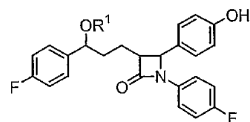
R¹ is preferably selected from:

5



10 wherein Ac is acetyl and Ph is phenyl.

An example of a useful compound of this invention is one represented by the formula X:



WO 02/058731

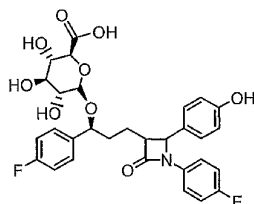
PCT/US02/01196

- 57 -

X

or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compound of Formula (X), or prodrugs of the compound of Formula (X) or of the salts or solvates of the compound of Formula (X), wherein R¹ is defined as above.

5 A more preferred compound is one represented by formula XI:



(XI).

or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compound of Formula (XI), or prodrugs of the compound of Formula (XI) or of the salts or solvates of the compound of Formula (XI).

10 In another embodiment, compositions, pharmaceutical compositions, therapeutic combinations, kits and methods of treatment as described above are provided which comprise: (a) a first amount of at least one cardiovascular agent; and (b) a second amount of at least one sterol absorption inhibitor, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or prodrug of the sterol absorption inhibitor or of the salt or solvate of the sterol absorption inhibitor, wherein the first amount and the
15 second amount together in their totality (whether administered concurrently or consecutively) comprise a therapeutically effective amount for the treatment or prevention of a vascular condition, diabetes, obesity or lowering of a concentration or level of a sterol in plasma of a mammal. Suitable sterol absorption inhibitors include
20 substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam compounds such as any of the compounds discussed above in Formulae I-XI, isomers of the substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam compounds, salts or solvates of the substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam compounds or of the isomers of the substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam compounds
25 or prodrugs of the substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 58 -

compounds or of the isomers, salts or solvates of the substituted azetidinone compounds or substituted β -lactam compounds. Other useful substituted azetidinone compounds include N-sulfonyl-2-azetidinones such as are disclosed in U.S. Patent No. 4,983,597 and ethyl 4-(2-oxoazetidin-4-yl)phenoxy-alkanoates such as are disclosed in Ram et al., Indian J. Chem. Sect. B. 29B, 12 (1990), p. 1134-7, which are incorporated by reference herein.

The compounds of Formulae I-XI can be prepared by known methods, including the methods discussed above and, for example, WO 93/02048 describes the preparation of compounds wherein $-R^1-Q-$ is alkylene, alkenylene or alkylene interrupted by a hetero atom, phenylene or cycloalkylene; WO 94/17038 describes the preparation of compounds wherein Q is a spirocyclic group; WO 95/08532 describes the preparation of compounds wherein $-R^1-Q-$ is a hydroxy-substituted alkylene group; PCT/US95/03196 describes compounds wherein $-R^1-Q-$ is a hydroxy-substituted alkylene attached to the Ar^1 moiety through an $-O-$ or $S(O)_0-2-$ group; and U.S. Serial No. 08/463,619, filed June 5, 1995, describes the preparation of compounds wherein $-R^1-Q-$ is a hydroxy-substituted alkylene group attached the azetidinone ring by a $-S(O)_0-2-$ group.

The daily dose of the sterol absorption inhibitor(s) can range from about 0.1 to about 1000 mg per day, preferably about 0.25 to about 50 mg/day, and more preferably is about 10 mg, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

For administration of pharmaceutically acceptable salts of the above compounds, the weights indicated above refer to the weight of the acid equivalent or the base equivalent of the therapeutic compound derived from the salt.

In one embodiment of the present invention, the compositions or therapeutic combinations can further comprise one or more pharmacological or therapeutic agents or drugs such as cholesterol biosynthesis inhibitors and/or lipid-lowering agents discussed below.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 59 -

Non-limiting examples of cholesterol biosynthesis inhibitors for use in the compositions, therapeutic combinations and methods of the present invention include competitive inhibitors of HMG CoA reductase, the rate-limiting step in cholesterol biosynthesis, squalene synthase inhibitors, squalene epoxidase inhibitors and mixtures thereof. Non-limiting examples of suitable HMG CoA reductase inhibitors include statins such as lovastatin (for example MEVACOR® which is available from Merck & Co.), pravastatin (for example PRAVACHOL® which is available from Bristol Meyers Squibb), fluvastatin, simvastatin (for example ZOCOR® which is available from Merck & Co.), atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin, rivastatin (sodium 7-(4-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethylpyridin-3-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptanoate, CI-981 and pitavastatin (such as NK-104 of Negma Kowa of Japan); HMG CoA synthetase inhibitors, for example L-659,699 ((E,E)-11-[3'R-(hydroxymethyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-trimethyl-2,4-undecadienoic acid); squalene synthesis inhibitors, for example squalastatin 1; and squalene epoxidase inhibitors, for example, NB-598 ((E)-N-ethyl-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-3-[(3,3'-bithiophen-5-yl)methoxy]benzene-methanamine hydrochloride) and other sterol biosynthesis inhibitors such as DMP-565. Preferred HMG CoA reductase inhibitors include lovastatin, pravastatin and simvastatin. The most preferred HMG CoA reductase inhibitor is simvastatin.

Generally, a total daily dosage of cholesterol biosynthesis inhibitor(s) can range from about 0.1 to about 160 mg per day, and preferably about 0.2 to about 80 mg/day in single or 2-3 divided doses.

In another preferred embodiment, the composition or treatment comprises the compound of Formula (II) in combination with one or more cardiovascular agents and one or more cholesterol biosynthesis inhibitors. Preferably the cholesterol biosynthesis inhibitor comprises one or more HMG CoA reductase inhibitors, such as, for example, lovastatin, pravastatin and/or simvastatin.

In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise nicotinic acid (niacin) and/or derivatives thereof coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 60 -

As used herein, "nicotinic acid derivative" means a compound comprising a pyridine-3-carboxylate structure or a pyrazine-2-carboxylate structure, including acid forms, salts, esters, zwitterions and tautomers, where available. Examples of nicotinic acid derivatives include niceritrol, nicofuranose and acipimox (5-methyl pyrazine-2-carboxylic acid 4-oxide). Nicotinic acid and its derivatives inhibit hepatic production of VLDL and its metabolite LDL and increases HDL and apo A-1 levels. An example of a suitable nicotinic acid product is NIASPAN® (niacin extended-release tablets) which are available from Kos.

Generally, a total daily dosage of nicotinic acid or a derivative thereof can range from about 500 to about 10,000 mg/day, preferably about 1000 to about 8000 mg/day, and more preferably about 3000 to about 6000 mg/day in single or divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise one or more AcylCoA:Cholesterol O-acyltransferase ("ACAT") Inhibitors, which can reduce LDL and VLDL levels, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. ACAT is an enzyme responsible for esterifying excess intracellular cholesterol and may reduce the synthesis of VLDL, which is a product of cholesterol esterification, and overproduction of apo B-100-containing lipoproteins.

Non-limiting examples of useful ACAT inhibitors include avasimibe ([2,4,6-tris(1-methylethyl)phenyl]acetyl)sulfamic acid, 2,6-bis(1-methylethyl)phenyl ester, formerly known as CI-1011), HL-004, lecimibide (DuP-128) and CL-277082 (*N*-(2,4-difluorophenyl)-*N*-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-*N*-heptylurea). See P. Chang et al., "Current, New and Future Treatments in Dyslipidaemia and Atherosclerosis", Drugs 2000 Jul;60(1): 55-93, which is incorporated by reference herein.

In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise probucol or derivatives thereof (such as AGI-1067 and other derivatives disclosed in U.S. Patents Nos. 6,121,319 and 6,147,250), which can reduce LDL levels, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 61 -

Generally, a total daily dosage of probucol or derivatives thereof can range from about 10 to about 2000 mg/day, and preferably about 500 to about 1500 mg/day in single or 2-4 divided doses.

5 In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise low-density lipoprotein (LDL) receptor activators, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. Non-limiting examples of suitable LDL-receptor activators include HOE-402, an imidazolidinyl-pyrimidine derivative that directly stimulates LDL receptor activity. See M. Huettinger et al., "Hypolipidemic
10 activity of HOE-402 is Mediated by Stimulation of the LDL Receptor Pathway", *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13:1005-12.

Generally, a total daily dosage of LDL receptor activator(s) can range from about 1 to about 1000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

15 In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise fish oil, which contains Omega 3 fatty acids (3-PUFA), which can reduce VLDL and triglyceride levels, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. Generally, a total daily dosage of fish oil or Omega 3 fatty acids can range from about 1 to about 30 grams per day in single or 2-4 divided doses.

20 In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise natural water soluble fibers, such as psyllium, guar, oat and pectin, which can reduce cholesterol levels, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. Generally, a total daily dosage of natural water soluble fibers can
25 range from about 0.1 to about 10 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise plant sterols, plant stanols and/or fatty acid esters of plant stanols, such as sitostanol ester used in BENECOL® margarine, which can reduce cholesterol levels, coadministered with or in combination with the
30 cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. Generally, a total daily dosage of plant sterols, plant stanols and/or fatty acid esters of plant

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 62 -

stanols can range from about 0.5 to about 20 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions or treatments of the present invention can further comprise antioxidants, such as probucol, tocopherol, ascorbic acid, β -carotene and selenium, or vitamins such as vitamin B₆ or vitamin B₁₂, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. Generally, a total daily dosage of antioxidants or vitamins can range from about 0.05 to about 10 grams per day in single or 2-4 divided doses.

In another alternative embodiment, the compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more bile acid sequestrants (insoluble anion exchange resins), coadministered with or in combination with the cardiovascular agents and sterol absorption inhibitor(s) discussed above.

Bile acid sequestrants bind bile acids in the intestine, interrupting the enterohepatic circulation of bile acids and causing an increase in the faecal excretion of steroids. Use of bile acid sequestrants is desirable because of their non-systemic mode of action. Bile acid sequestrants can lower intrahepatic cholesterol and promote the synthesis of apo B/E (LDL) receptors which bind LDL from plasma to further reduce cholesterol levels in the blood.

Non-limiting examples of suitable bile acid sequestrants include cholestyramine (a styrene-divinylbenzene copolymer containing quaternary ammonium cationic groups capable of binding bile acids, such as QUESTRAN® or QUESTRAN LIGHT® cholestyramine which are available from Bristol-Myers Squibb), colestipol (a copolymer of diethylenetriamine and 1-chloro-2,3-epoxypropane, such as COLESTID® tablets which are available from Pharmacia), colesevelam hydrochloride (such as WelChol® Tablets (poly(allylamine hydrochloride) cross-linked with epichlorohydrin and alkylated with 1-bromodecane and (6-bromohexyl)-trimethylammonium bromide) which are available from Sankyo), water soluble derivatives such as 3,3-iodene, N-(cycloalkyl) alkylamines and poliglucam, insoluble quaternized polystyrenes, saponins and mixtures thereof. Other useful bile acid sequestrants are disclosed in PCT Patent Applications Nos. WO 97/11345 and WO 98/57652, and U.S. Patents Nos. 3,692,895 and 5,703,188 which are incorporated

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 63 -

herein by reference. Suitable inorganic cholesterol sequestrants include bismuth salicylate plus montmorillonite clay, aluminum hydroxide and calcium carbonate antacids.

5 Generally, a total daily dosage of bile acid sequestrant(s) can range from about 1 to about 50 grams per day, and preferably about 2 to about 16 grams per day in single or 2-4 divided doses.

Also useful with the present invention are compositions or therapeutic combinations that can further comprise at least one (one or more) activators for peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). These activators act as agonists for the peroxisome proliferator-activated receptors. Three subtypes of PPAR have been identified, and these are designated as peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) and peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR δ). It should be noted that PPAR δ is also referred to in the literature as PPAR β and as NUC1, and each of these names refers to the same receptor.

PPAR α regulates the metabolism of lipids. PPAR α is activated by fibrates and a number of medium and long-chain fatty acids, and it is involved in stimulating β -oxidation of fatty acids. The PPAR γ receptor subtypes are involved in activating the program of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver. PPAR δ has been identified as being useful in increasing high density lipoprotein (HDL) levels in humans. See, e.g., WO 97/28149.

PPAR α activator compounds are useful for, among other things, lowering triglycerides, moderately lowering LDL levels and increasing HDL levels. Useful examples of PPAR α activators include the fibrates discussed above.

25 Other examples of PPAR α activators useful with the practice of the present invention include suitable fluorophenyl compounds as disclosed in U.S. No. 6,028,109 which is incorporated herein by reference; certain substituted phenylpropionic compounds as disclosed in WO 00/75103 which is incorporated herein by reference; and PPAR α activator compounds as disclosed in WO 98/43081 which is incorporated herein by reference.

30 Non-limiting examples of PPAR γ activator include suitable derivatives of glitazones or thiazolidinediones, such as, troglitazone (such as REZULIN®

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 64 -

troglitazone (-5-[[4-[3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-yl)methoxy]phenyl] methyl]-2,4-thiazolidinedione) commercially available from Parke-Davis; rosiglitazone (such as AVANDIA® rosiglitazone maleate (-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy] phenyl] methyl]-2,4-thiazolidinedione, (Z)

5 -2-butenedioate) (1:1) commercially available from SmithKline Beecham) and pioglitazone (such as ACTOS™ pioglitazone hydrochloride (5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-] thiazolidinedione monohydrochloride) commercially available from Takeda Pharmaceuticals). Other useful thiazolidinediones include ciglitazone, englitazone, darglitazone and BRL 49653 as
10 disclosed in WO 98/05331 which is incorporated herein by reference; PPARγ activator compounds disclosed in WO 00/76488 which is incorporated herein by reference; and PPARγ activator compounds disclosed in U.S. Patent No. 5,994,554 which is incorporated herein by reference.

Other useful classes of PPARγ activator compounds include certain
15 acetylphenols as disclosed in U.S. Patent No. 5,859,051 which is incorporated herein by reference; certain quinoline phenyl compounds as disclosed in WO 99/20275 which is incorporated herein by reference; aryl compounds as disclosed by WO 99/38845 which is incorporated herein by reference; certain 1,4-disubstituted phenyl compounds as disclosed in WO 00/63161; certain aryl compounds as disclosed in WO 01/00579
20 which is incorporated herein by reference; benzoic acid compounds as disclosed in WO 01/12612 & WO 01/12187 which are incorporated herein by reference; and substituted 4-hydroxy-phenylalonic acid compounds as disclosed in WO 97/31907 which is incorporated herein by reference.

PPARδ compounds are useful for, among other things, lowering triglyceride
25 levels or raising HDL levels. Non-limiting examples of PPARδ activators include suitable thiazole and oxazole derivatives, such as C.A.S. Registry No. 317318-32-4, as disclosed in WO 01/00603 which is incorporated herein by reference; certain fluoro, chloro or thio phenoxy phenylacetic acids as disclosed in WO 97/28149 which is incorporated herein by reference; suitable non-β-oxidizable fatty acid analogues as
30 disclosed in U.S. Patent No. 5,093,365 which is incorporated herein by reference; and PPARδ compounds as disclosed in WO 99/04815 which is incorporated herein by reference.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 65 -

Moreover, compounds that have multiple functionality for activating various combinations of PPAR α , PPAR γ and PPAR δ are also useful with the practice of the present invention. Non-limiting examples include certain substituted aryl compounds as disclosed in U.S. Patent No. 6,248,781; WO 00/23416; WO 00/23415; WO 00/23425; WO 00/23445; WO 00/23451; and WO 00/63153, all of which are
5 incorporated herein by reference, are described as being useful PPAR α and/or PPAR γ activator compounds. Other non-limiting examples of useful PPAR α and/or PPAR γ activator compounds include activator compounds as disclosed in WO 97/25042 which is incorporated herein by reference; activator compounds as
10 disclosed in WO 00/63190 which is incorporated herein by reference; activator compounds as disclosed in WO 01/21181 which is incorporated herein by reference; biaryl-oxa(thia)zole compounds as disclosed in WO 01/16120 which is incorporated herein by reference; compounds as disclosed in WO 00/63196 and WO 00/63209 which are incorporated herein by reference; substituted 5-aryl-2,4-thiazolidinediones
15 compounds as disclosed in U.S. Patent No. 6,008,237 which is incorporated herein by reference; arylthiazolidinedione and aryloxazolidinedione compounds as disclosed in WO 00/78312 and WO 00/78313G which are incorporated herein by reference; GW2331 or (2-(4-[difluorophenyl]-1heptylureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutyric compounds as disclosed in WO 98/05331 which is incorporated herein by reference;
20 aryl compounds as disclosed in U.S. Patent No. 6,166,049 which is incorporated herein by reference; oxazole compounds as disclosed in WO 01/17994 which is incorporated herein by reference; and dithiolane compounds as disclosed in WO 01/25225 and WO 01/25226 which are incorporated herein by reference.

Other useful PPAR activator compounds include substituted benzylthiazolidine-
25 2,4-dione compounds as disclosed in WO 01/14349, WO 01/14350 and WO 01/04351 which are incorporated herein by reference; mercaptocarboxylic compounds as disclosed in WO 00/50392 which is incorporated herein by reference; ascofuranone compounds as disclosed in WO 00/53563 which is incorporated herein by reference; carboxylic compounds as disclosed in WO 99/46232 which is incorporated herein by
30 reference; compounds as disclosed in WO 99/12534 which is incorporated herein by reference; benzene compounds as disclosed in WO 99/15520 which is incorporated herein by reference; o-anisamide compounds as disclosed in WO 01/21578 which is

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 66 -

incorporated herein by reference; and PPAR activator compounds as disclosed in WO 01/40192 which is incorporated herein by reference.

The peroxisome proliferator-activated receptor(s) activator(s) are administered in a therapeutically effective amount to treat the specified condition, for example in a daily dose preferably ranging from about 50 to about 3000 mg per day, and more preferably about 50 to about 2000 mg per day, given in a single dose or 2-4 divided doses. The exact dose, however, is determined by the attending clinician and is dependent on such factors as the potency of the compound administered, the age, weight, condition and response of the patient.

The compositions or treatments of the present invention can further comprise one or more ileal bile acid transport ("IBAT") inhibitors (or apical sodium co-dependent bile acid transport ("ASBT") inhibitors) coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. The IBAT inhibitors can inhibit bile acid transport to reduce LDL cholesterol levels. Non-limiting examples of suitable IBAT inhibitors include benzothiepines such as therapeutic compounds comprising a 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzothiepine 1,1-dioxide structure such as are disclosed in PCT Patent Application WO 00/38727 which is incorporated herein by reference.

Generally, a total daily dosage of IBAT inhibitor(s) can range from about 0.01 to about 1000 mg/day, and preferably about 0.1 to about 50 mg/day in single or 2-4 divided doses.

The compositions or treatments of the present invention can further comprise one or more Cholesteryl Ester Transfer Protein ("CETP") Inhibitors coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above. CETP is responsible for the exchange or transfer of cholesteryl ester carrying HDL and triglycerides in VLDL.

Non-limiting examples of suitable CETP inhibitors are disclosed in PCT Patent Application No. WO 00/38721 and U.S. Patent No. 6,147,090, which are incorporated herein by reference. Pancreatic cholesteryl ester hydrolase (pCEH) inhibitors such as WAY-121898 also can be coadministered with or in combination with the peroxisome proliferator-activated receptor(s) activator and sterol absorption inhibitor(s) discussed above.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 67 -

Generally, a total daily dosage of CETP inhibitor(s) can range from about 0.01 to about 1000 mg/day, and preferably about 0.5 to about 20 mg/kg body weight/day in single or divided doses.

5 The compositions or treatments of the present invention can further comprise probucol or derivatives thereof (such as AGI-1067 and other derivatives disclosed in U.S. Patents Nos. 6,121,319 and 6,147,250), which can reduce LDL and HDL levels, coadministered with or in combination with the cardiovascular agent(s) and sterol absorption inhibitor(s) discussed above.

10 The compositions or treatments of the present invention can further comprise monocyte and macrophage inhibitors such as polyunsaturated fatty acids (PUFA), thyroid hormones including throxine analogues such as CGS-26214 (a thyroxine compound with a fluorinated ring), gene therapy and use of recombinant proteins such as recombinant apo E. Generally, a total daily dosage of these agents can range from about 0.01 to about 1000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

15 Also useful with the present invention are compositions or therapeutic combinations which further comprise hormone replacement agents and compositions. Useful hormone agents and compositions for hormone replacement therapy of the present invention include androgens, estrogens, progestins, their pharmaceutically acceptable salts and derivatives. Combinations of these agents and compositions are also useful.

The dosage of androgen and estrogen combinations vary, desirably from about 1 mg to about 4 mg androgen and from about 1 mg to about 3 mg estrogen. Examples include, but are not limited to, androgen and estrogen combinations such as the combination of esterified estrogens (sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate) and methyltestosterone (17-hydroxy-17-methyl-, (17B)- androst-4-en-3-one) available from Solvay Pharmaceuticals, Inc., Marietta, GA, under the tradename Estratest.

25 Estrogens and estrogen combinations may vary in dosage from about 0.01 mg up to 8 mg, desirably from about 0.3 mg to about 3.0 mg. Examples of useful estrogens and estrogen combinations include:

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 68 -

- (a) the blend of nine (9) synthetic estrogenic substances including sodium estrone sulfate, sodium equilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -estradiol sulfate, sodium 17 β -dihydroequilin sulfate, sodium 17 α -dihydroequilenin sulfate, sodium 17 β -dihydroequilenin sulfate, sodium equilenin sulfate and sodium 17 β -estradiol sulfate; available from Duramed Pharmaceuticals, Inc., Cincinnati, OH, under the tradename Cenestin;
- (b) ethinyl estradiol (19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol; available by Schering Plough Corporation, Kenilworth, NJ, under the tradename Estinyl;
- (c) esterified estrogen combinations such as sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate; available from Solvay under the tradename Estratab and from Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, under the tradename Menest;
- (d) estropipate (piperazine estra-1,3,5(10)-trien-17-one, 3-(sulfooxy)-estrone sulfate); available from Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, under the tradename Ogen and from Women First Health Care, Inc., San Diego, CA, under the tradename Ortho-Est; and
- (e) conjugated estrogens (17 α -dihydroequilin, 17 α -estradiol, and 17 β -dihydroequilin); available from Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, under the tradename Premarin.
- Progestins and estrogens may also be administered with a variety of dosages, generally from about .05 to about 2.0 mg progestin and about .001 mg to about 2 mg estrogen, desirably from about .1 mg to about 1 mg progestin and about 0.01 mg to about .5 mg estrogen. Examples of progestin and estrogen combinations that may vary in dosage and regimen include:
- (a) the combination of estradiol (estra-1, 3, 5 (10)-triene-3, 17 β -diol hemihydrate) and norethindrone (17 β -acetoxy-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-one); which is available from Pharmacia & Upjohn, Peapack, NJ, under the tradename Activella;
- (b) the combination of levonorgestrel (d-)-13 β -ethyl-17 α -ethinyl-17 β -hydroxygon- 4-en-3-one) and ethinyl estradiol; available from Wyeth-Ayerst under the tradename Alesse, from Watson Laboratories, Inc., Corona, CA, under the

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 69 -

tradenames Levora and Trivora, Monarch Pharmaceuticals, under the tradename Nordette, and from Wyeth-Ayerst under the tradename Triphasil;

(c) the combination of ethynodiol diacetate (19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3 β , 17-diol diacetate) and ethinyl estradiol; available from G.D. Searle & Co., Chicago, IL, under the tradename Demulen and from Watson under the tradename Zovia;

(d) the combination of desogestrel (13-ethyl-11-methylene-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-yn-17-ol) and ethinyl estradiol; available from Organon under the tradenames Desogen and Mircette, and from Ortho-McNeil Pharmaceutical, Raritan, NJ, under the tradename Ortho-Cept;

(e) the combination of norethindrone and ethinyl estradiol; available from Parke-Davis, Morris Plains, NJ, under the tradenames Estrostep and femhrt, from Watson under the tradenames Microgestin, Necon, and Tri-Norinyl, from Ortho-McNeil under the tradenames Modicon and Ortho-Novum, and from Warner Chilcott Laboratories, Rockaway, NJ, under the tradename Ovcon;

(f) the combination of norgestrel (($\pm$)-13-ethyl-17-hydroxy-18, 19-dinor-17 α -preg-4-en-20-yn-3-one) and ethinyl estradiol; available from Wyeth-Ayerst under the tradenames Ovral and Lo/Ovral, and from Watson under the tradenames Ogestrel and Low-Ogestrel;

(g) the combination of norethindrone, ethinyl estradiol, and mestranol (3-methoxy-19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol); available from Watson under the tradenames Brevicon and Norinyl;

(h) the combination of 17 β -estradiol (estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol) and micronized norgestimate (17 α -17-(Acetyloxy)-13-ethyl-18,19-dinorpregn-4-en-20-yn-3-one-3-oxime); available from Ortho-McNeil under the tradename Ortho-Prefest;

(i) the combination of norgestimate (18,19-dinor-17-pregn-4-en-20-yn-3-one, 17--(acetyloxy)-13-ethyl-,oxime, (17 α -(+)-) and ethinyl estradiol; available from Ortho-McNeil under the tradenames Ortho Cyclen and Ortho Tri-Cyclen; and

(j) the combination of conjugated estrogens (sodium estrone sulfate and sodium equilin sulfate) and medroxyprogesterone acetate (20-dione, 17-(acetyloxy)-6-methyl-, (6 α)-pregn-4-ene-3); available from Wyeth-Ayerst under the tradenames Premphase and Prempro.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 70 -

In general, a dosage of progestins may vary from about .05 mg to about 10 mg or up to about 200 mg if microsize progesterone is administered. Examples of progestins include norethindrone; available from ESI Lederle, Inc., Philadelphia, PA, under the tradename Aygestin, from Ortho-McNeil under the tradename Micronor, and
5 from Watson under the tradename Nor-QD; norgestrel; available from Wyeth-Ayerst under the tradename Ovrette; micronized progesterone (pregn-4-ene-3, 20-dione); available from Solvay under the tradename Prometrium; and medroxyprogesterone acetate; available from Pharmacia & Upjohn under the tradename Provera.

The compositions, therapeutic combinations or methods of the present
10 invention can further comprise one or more obesity control medications. Different obesity control medications include, but are not limited to, drugs that reduce energy intake or suppress appetite, drugs that increase energy expenditure and nutrient-partitioning agents. Suitable obesity control medications include, but are not limited to, noradrenergic agents (such as diethylpropion, mazindol, phenylpropanolamine,
15 phentermine, phendimetrazine, phendamine tartrate, methamphetamine, phendimetrazine and tartrate); serotonergic agents (such as sibutramine, fenfluramine, dexfenfluramine, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine); thermogenic agents (such as ephedrine, caffeine, theophylline, and selective β 3-adrenergic agonists); an α -blocking agent; a kainite or AMPA receptor antagonist; a leptin-lipolysis stimulated receptor; a phosphodiesterase enzyme inhibitor; a compound
20 having nucleotide sequences of the mahogany gene; a fibroblast growth factor-10 polypeptide; a monoamine oxidase inhibitor (such as belfoxatone, moclobemide, brofaromine, phenoxathine, esuprone, befol, tolloxatone, pirlindol, amiflamine, sercloremin, bazinaprine, lazabemide, milacemide and caroxazone); a compound for
25 increasing lipid metabolism (such as evodiamine compounds); and a lipase inhibitor (such as orlistat). Generally, a total dosage of the above-described obesity control medications can range from 1 to 3,000 mg/day, desirably from about 1 to 1,000 mg/day and more desirably from about 1 to 200 mg/day in single or 2-4 divided doses.

30 The compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more blood modifiers which are chemically or structurally different from the sterol absorption inhibitors (such as compounds (I-XI))

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 71 -

above) and the cardiovascular agents discussed above, for example, they contain one or more different atoms, have a different arrangement of atoms or a different number of one or more atoms than the sterol absorption inhibitor(s) and the cardiovascular agents discussed above. Different blood modifiers include but are not limited to anti-

5 coagulants (argatroban, bivalirudin, dalteparin sodium, desirudin, dicumarol, lyapolate sodium, nafamostat mesylate, phenprocoumon, tinzaparin sodium, warfarin sodium); antithrombotic (anagrelide hydrochloride, bivalirudin, cilostazol, dalteparin sodium, danaparoid sodium, dazoxiben hydrochloride, efegatran sulfate, enoxaparin sodium, fluretofen, ifetroban, ifetroban sodium, lamifiban, lotrafiban hydrochloride,

10 napsagatran, orbofiban acetate, roxifiban acetate, sibrifiban, tinzaparin sodium, trifenagrel, abciximab, zolimomab aritox); fibrinogen receptor antagonists (roxifiban acetate, fradafiban, orbofiban, lotrafiban hydrochloride, tirofiban, xemilofiban, monoclonal antibody 7E3, sibrifiban); platelet inhibitors (cilostazol, clopidogrel bisulfate, epoprostenol, epoprostenol sodium, ticlopidine hydrochloride, aspirin,

15 ibuprofen, naproxen, sulindae, idomethacin, mefenamate, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazone, piroxicam, dipyridamole); platelet aggregation inhibitors (acadesine, beraprost, beraprost sodium, ciprostone calcium, itazigrel, lifarizine, lotrafiban hydrochloride, orbofiban acetate, oxagrelate, fradafiban, orbofiban, tirofiban, xemilofiban); hemorrhologic agents (pentoxifylline); lipoprotein associated

20 coagulation inhibitor; Factor VIIa inhibitors (4H-31-benzoxazin-4-ones, 4H-3,1-benzoxazin-4-thiones, quinazolin-4-ones, quinazolin-4-thiones, benzothiazin-4-ones, imidazolyl-boronic acid-derived peptide analogues TFPI-derived peptides, naphthalene-2-sulfonic acid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl} amide trifluoroacetate, dibenzofuran-2-sulfonic acid {1-[3-(aminomethyl)-benzyl]-5-

25 oxo-pyrrolidin-3-yl)-amide, toluene-4-sulfonic acid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl)-amide trifluoroacetate, 3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-sulfonic acid {1-[3-(aminoiminomethyl)-benzyl]-2-oxo-pyrrolidin-3-(S)-yl)-amide trifluoroacetate); Factor Xa inhibitors (disubstituted pyrazolines, disubstituted triazolines, substituted n-[(aminoiminomethyl)phenyl] propylamides, substituted n-[(aminomethyl)phenyl]

30 propylamides, tissue factor pathway inhibitor (TFPI), low molecular weight heparins, heparinoids, benzimidazolines, benzoxazolinones, benzopiperazinones, indanones, dibasic (amidinoaryl) propanoic acid derivatives, amidinophenyl-pyrrolidines,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 72 -

amidinophenyl-pyrrolines, amidinophenyl-isoxazolidines, amidinoindoles, amidinoazoles, bis-arylsulfonylaminobenzamide derivatives, peptidic Factor Xa inhibitors).

The compositions, therapeutic combinations or methods of the present invention can further comprise one or more antidiabetic medications for reducing blood glucose levels in a human. Different antidiabetic medications include, but are not limited to, drugs that reduce energy intake or suppress appetite, drugs that increase energy expenditure and nutrient-partitioning agents. Suitable antidiabetic medications include, but are not limited to, sulfonylurea (such as acetohexamide, chlorpropamide, gliamilide, gliclazide, glimepiride, glipizide, glyburide, glibenclamide, tolazamide, and tolbutamide), meglitinide (such as repaglinide and nateglinide), biguanide (such as metformin and buformin), thiazolidinedione (such as troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, ciglitazone, englitazone, and darglitazone), alpha-glucosidase inhibitor (such as acarbose, miglitol, camiglibose, and voglibose), certain peptides (such as amlintide, pramlintide, exendin, and GLP-1 agonistic peptides), and orally administrable insulin or insulin composition for intestinal delivery thereof. Generally, a total dosage of the above-described antidiabetic medications can range from 0.1 to 1,000 mg/day in single or 2-4 divided doses.

Mixtures of any of the pharmacological or therapeutic agents described above can be used in the compositions and therapeutic combinations of these other embodiments of the present invention.

The compositions and therapeutic combinations of the present invention can be administered to a mammal in need of such treatment in a therapeutically effective amount to treat vascular conditions such as hypertension. The compositions and treatments can be administered by any suitable means that produce contact of these compounds with the site of action in the body, for example in the plasma, liver or small intestine of a mammal.

The daily dosage for the various compositions and therapeutic combinations described above can be administered to a patient in a single dose or in multiple subdoses, as desired. Subdoses can be administered 2 to 6 times per day, for example. Sustained release dosages can be used. Where the cardiovascular agents and sterol absorption inhibitor(s) are administered in separate dosages, the number of

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 73 -

doses of each component given per day may not necessarily be the same, e.g., one component may have a greater duration of activity and will therefore need to be administered less frequently.

5 The pharmaceutical treatment compositions and therapeutic combinations of the present invention can further comprise one or more pharmaceutically acceptable carriers, one or more excipients and/or one or more additives. Non-limiting examples of pharmaceutically acceptable carriers include solids and/or liquids such as ethanol, glycerol, water and the like. The amount of carrier in the treatment composition can range from about 5 to about 99 weight percent of the total weight of the treatment
10 composition or therapeutic combination. Non-limiting examples of suitable pharmaceutically acceptable excipients and additives include non-toxic compatible fillers, binders such as starch, disintegrants, buffers, preservatives, anti-oxidants, lubricants, flavorings, thickeners, coloring agents, emulsifiers and the like. The amount of excipient or additive can range from about 0.1 to about 90 weight percent of
15 the total weight of the treatment composition or therapeutic combination. One skilled in the art would understand that the amount of carrier(s), excipients and additives (if present) can vary.

The treatment compositions of the present invention can be administered in any conventional dosage form, preferably an oral dosage form such as a capsule,
20 tablet, powder, cachet, suspension or solution. The formulations and pharmaceutical compositions can be prepared using conventional pharmaceutically acceptable and conventional techniques. Several examples of preparation of dosage formulations are provided below.

The following formulations exemplify some of the dosage forms of this
25 invention. In each formulation, the term "Active Compound I" designates a sterol absorption inhibitor and the term "Active Compound II" designates a cardiovascular agent described herein above.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 74 -

EXAMPLE

<u>No.</u>	<u>Ingredient</u>	<u>Tablets</u>
		<u>mg/tablet</u>
1	Active Compound I	10
2	Lactose monohydrate NF	55
3	Microcrystalline cellulose	20
4	Povidone (K29-32) USP	4
5	Croscarmellose sodium NF	8
6	Sodium lauryl sulfate	2
7	Magnesium stearate NF	1
	Total	100

In the present invention, the above-described tablet can be coadministered with
5 a tablet, capsule, etc. comprising a dosage of Active Compound II, for example a
cardiovascular agent as described above.

Method of Manufacture

Mix Item No. 4 with purified water in suitable mixer to form binder solution.
10 Spray the binder solution and then water over Items 1, 2, 6 and a portion of Item 5 in a
fluidized bed processor to granulate the ingredients. Continue fluidization to dry the
damp granules. Screen the dried granules and blend with Item No. 3 and the
remainder of Item 5. Add Item No. 7 and mix. Compress the mixture to appropriate
size and weight on a suitable tablet machine.

15

For coadministration in separate tablets or capsules, representative
formulations comprising a cholesterol absorption inhibitor such as are discussed
above are well known in the art and representative formulations comprising a
cardiovascular agent such as are discussed above are well known in the art. It is
20 contemplated that where the two active ingredients are administered as a single
composition, the dosage forms disclosed above for sterol absorption inhibitor may
readily be modified using the knowledge of one skilled in the art.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 75 -

Since the present invention relates to reducing the plasma sterol (especially cholesterol) concentrations or levels by treatment with a combination of active ingredients or treating vascular conditions, stroke or obesity wherein the active ingredients may be administered separately, the invention also relates to combining
5 separate pharmaceutical compositions in kit form. That is, a kit is contemplated wherein two separate units are combined: a pharmaceutical composition comprising at least one cardiovascular agent and a separate pharmaceutical composition comprising at least one sterol absorption inhibitor as described above. The kit will preferably include directions for the administration of the separate components. The
10 kit form is particularly advantageous when the separate components must be administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral) or are administered at different dosage intervals.

The treatment compositions and therapeutic combinations of the present invention can inhibit the intestinal absorption of cholesterol in mammals, as shown in
15 the Example below, and can be useful in the treatment and/or prevention of vascular conditions, such as vascular inflammation, atherosclerosis, hypercholesterolemia and sitosterolemia, stroke, obesity and lowering of plasma levels of cholesterol in mammals, in particular in humans.

In another embodiment of the present invention, the compositions and
20 therapeutic combinations of the present invention can inhibit sterol absorption or reduce plasma concentration of at least one sterol selected from the group consisting of phytosterols (such as sitosterol, campesterol, stigmasterol and avenosterol), 5 α -stanols (such as cholestanol, 5 α -campestanol, 5 α -sitostanol), cholesterol and mixtures thereof. The plasma concentration can be reduced by administering to a
25 mammal in need of such treatment an effective amount of at least one treatment composition or therapeutic combination comprising at least one cardiovascular agent and at least one sterol absorption inhibitor described above. The reduction in plasma concentration of sterols can range from about 1 to about 70 percent, and preferably about 10 to about 50 percent. Methods of measuring serum total blood cholesterol and total LDL cholesterol are well known to those skilled in the art and for example
30 include those disclosed in PCT WO 99/38498 at page 11, incorporated by reference herein. Methods of determining levels of other sterols in serum are disclosed in H.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 76 -

Gylling et al., "Serum Sterols During Stanol Ester Feeding in a Mildly Hypercholesterolemic Population", J. Lipid Res. 40: 593-600 (1999), incorporated by reference herein.

5 Illustrating the invention is the following example which, however, are not to be considered as limiting the invention to their details. Unless otherwise indicated, all parts and percentages in the following examples, as well as throughout the specification, are by weight.

EXAMPLE

10

PREPARATION OF COMPOUND OF FORMULA (II)

Step 1): To a solution of (S)-4-phenyl-2-oxazolidinone (41 g, 0.25 mol) in CH_2Cl_2 (200 ml), was added 4-dimethylaminopyridine (2.5 g, 0.02 mol) and triethylamine (84.7 ml, 0.61 mol) and the reaction mixture was cooled to 0°C. Methyl-
15 4-(chloroformyl)butyrate (50 g, 0.3 mol) was added as a solution in CH_2Cl_2 (375 ml) dropwise over 1 h, and the reaction was allowed to warm to 22°C. After 17 h, water and H_2SO_4 (2N, 100 ml), was added, the layers were separated, and the organic layer was washed sequentially with NaOH (10%), NaCl (sat'd) and water. The organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated to obtain a semicrystalline product.

20 Step 2): To a solution of TiCl_4 (18.2 ml, 0.165 mol) in CH_2Cl_2 (600 ml) at 0°C, was added titanium isopropoxide (16.5 ml, 0.055 mol). After 15 min., the product of Step 1 (49.0 g, 0.17 mol) was added as a solution in CH_2Cl_2 (100 ml). After 5 min., diisopropylethylamine (DIPEA) (65.2 ml, 0.37 mol) was added and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, the reaction mixture was cooled to -20°C, and
25 4-benzyloxybenzylidene(4-fluoro)aniline (114.3 g, 0.37 mol) was added as a solid. The reaction mixture was stirred vigorously for 4 h at -20°C, then acetic acid was added as a solution in CH_2Cl_2 dropwise over 15 min., the reaction mixture was allowed to warm to 0°C, and H_2SO_4 (2N) was added. The reaction mixture was stirred an additional 1 h, the layers were separated, washed with water, separated and the organic layer was
30 dried. The crude product was crystallized from ethanol/water to obtain the pure intermediate.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 77 -

Step 3): To a solution of the product of Step 2 (8.9 g, 14.9 mmol) in toluene (100 ml) at 50°C, was added N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA) (7.50 ml, 30.3 mmol). After 0.5 h, solid TBAF (0.39 g, 1.5 mmol) was added and the reaction mixture stirred at 50°C for an additional 3 h. The reaction mixture was cooled to 22°C, CH₃OH (10 ml), was added. The reaction mixture was washed with HCl (1N), NaHCO₃ (1N) and NaCl (sat'd.), and the organic layer was dried over MgSO₄.

Step 4): To a solution of the product of Step 3 (0.94 g, 2.2 mmol) in CH₃OH (3 ml), was added water (1 ml) and LiOH·H₂O (102 mg, 2.4 mmole). The reaction mixture was stirred at 22°C for 1 h and then additional LiOH·H₂O (54 mg, 1.3 mmole) was added. After a total of 2 h, HCl (1N) and EtOAc was added, the layers were separated, the organic layer was dried and concentrated in *vacuo*. To a solution of the resultant product (0.91 g, 2.2 mmol) in CH₂Cl₂ at 22°C, was added ClCOCOCl (0.29 ml, 3.3 mmol) and the mixture stirred for 16 h. The solvent was removed in *vacuo*.

Step 5): To an efficiently stirred suspension of 4-fluorophenylzinc chloride (4.4 mmol) prepared from 4-fluorophenylmagnesium bromide (1M in THF, 4.4 ml, 4.4 mmol) and ZnCl₂ (0.6 g, 4.4 mmol) at 4°C, was added tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.25 g, 0.21 mmol) followed by the product of Step 4 (0.94 g, 2.2 mmol) as a solution in THF (2 ml). The reaction was stirred for 1 h at 0°C and then for 0.5 h at 22°C. HCl (1N, 5 ml) was added and the mixture was extracted with EtOAc. The organic layer was concentrated to an oil and purified by silica gel chromatography to obtain 1-(4-fluorophenyl)-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-3(R)-(3-oxo-3-phenylpropyl)-2-azetidinone:

HRMS calc'd for C₂₄H₁₉F₂NO₃ = 408.1429, found 408.1411.

Step 6): To the product of Step 5 (0.95 g, 1.91 mmol) in THF (3 ml), was added (R)-tetrahydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2] oxazaborole (120 mg, 0.43 mmol) and the mixture was cooled to -20°C. After 5 min, borohydride-dimethylsulfide complex (2M in THF, 0.85 ml, 1.7 mmol) was added dropwise over 0.5 h. After a total of 1.5 h, CH₃OH was added followed by HCl (1 N) and the reaction mixture was extracted with EtOAc to obtain 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 78 -

fluorophenyl)-3-hydroxypropyl)]-4(S)-[4-(phenylmethoxy)phenyl]-2-azetidinone (compound 6A-1) as an oil. ^1H in CDCl_3 d H3 = 4.68. J = 2.3 Hz. CI (M^+H) 500.

Use of (S)-tetra-hydro-1-methyl-3,3-diphenyl-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c][1,3,2]oxazaborole gives the corresponding 3(R)-hydroxypropyl azetidinone (compound

5 6B-1). ^1H in CDCl_3 d H3 = 4.69. J = 2.3 Hz. CI (M^+H) 500.

To a solution of compound 6A-1 (0.4 g, 0.8 mmol) in ethanol (2 ml), was added 10% Pd/C (0.03 g) and the reaction mixture was stirred under a pressure (60 psi) of H_2 gas for 16 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was concentrated to

obtain compound 6A. Mp 164-166°C; CI (M^+H) 410. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28.1^\circ$ (c 3, CH_3OH).

10 Elemental analysis calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$: C 70.41; H 5.17; N 3.42; found C 70.25; H 5.19; N 3.54.

Similarly treat compound 6B-1 to obtain compound 6B.

Mp 129.5-132.5°C; CI (M^+H) 410. Elemental analysis calc'd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{NO}_3$: C 70.41; H 5.17; N 3.42; found C 70.30; H 5.14; N 3.52.

15 Step 6' (Alternative): To a solution of the product of Step 5 (0.14 g, 0.3 mmol) in ethanol (2 ml), was added 10% Pd/C (0.03 g) and the reaction was stirred under a pressure (60 psi) of H_2 gas for 16 h. The reaction mixture was filtered and the solvent was concentrated to afford a 1:1 mixture of compounds 6A and 6B.

20 It will be appreciated by those skilled in the art that changes could be made to the embodiments described above without departing from the broad inventive concept thereof. It is understood, therefore, that this invention is not limited to the particular embodiments disclosed, but it is intended to cover modifications which are within the spirit and scope of the invention, as defined by the appended claims.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

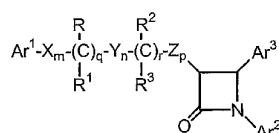
- 79 -

THEREFORE, WE CLAIM:

1. A composition comprising:

- (a) at least one sterol absorption inhibitor or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or prodrug of the at least one sterol absorption inhibitor or of the salt or solvate thereof; and
- (b) at least one cardiovascular agent for treating vascular conditions which is different from the at least one sterol absorption inhibitor.

2. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol absorption inhibitor is represented by Formula (I):



(I)

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (I) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula (I) or of the isomers, salts or solvates thereof,

wherein:

Ar¹ and Ar² are independently selected from the group consisting of aryl and R⁴-substituted aryl;

Ar³ is aryl or R⁵-substituted aryl;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of

-CH₂-, -CH(lower alkyl)- and -C(dilower alkyl)-;

R and R² are independently selected from the group consisting of -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹ and -O(CO)NR⁶R⁷;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 80 -

R^1 and R^3 are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl;

q is 0 or 1;

r is 0 or 1;

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

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$,
 10 $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$,
 $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$,
 $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(lower\ alkylene)COOR^6$, $-CH=CH-COOR^6$, $-CF_3$, $-CN$,
 $-NO_2$ and halogen;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of
 15 $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$,
 $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$,
 $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$,
 $-(lower\ alkylene)COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of
 20 hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl.

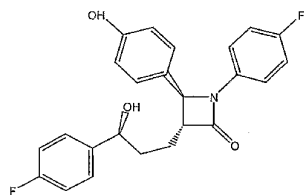
3. The composition according to claim 2, wherein the sterol absorption inhibitor is represented by Formula (II) below:

25

WO 02/058731

PCT/US02/01196

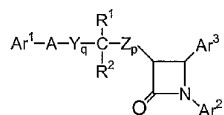
- 81 -



(II)

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, or prodrugs of the compound of Formula (II) or of the salts or solvates thereof.

- 5 4. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol absorption inhibitor is represented by Formula (III):



(III)

10

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (III) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula (III) or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein, in Formula (III) above:

Ar^1 is R^3 -substituted aryl;

15 Ar^2 is R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is R^5 -substituted aryl;

Y and Z are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$, $-CH$ (lower alkyl)- and $-C$ (dilower alkyl)-;

A is selected from $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ or $-S(O)_2-$;

20 R^1 is selected from the group consisting of $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ and $-O(CO)NR^6R^7$; R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl and aryl; or R^1 and R^2 together are $=O$;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 82 -

q is 1, 2 or 3;

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

R⁵ is 1-3 substituents independently selected from the group consisting of
 -OR⁶, -O(CO)R⁶, -O(CO)OR⁹, -O(CH₂)₁₋₅OR⁹, -O(CO)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶(CO)R⁷,
 5 -NR⁶(CO)OR⁹, -NR⁶(CO)NR⁷R⁸, -NR⁶SO₂-lower alkyl, -NR⁶SO₂-aryl, -CONR⁶R⁷, -
 COR⁶, -SO₂NR⁶R⁷, S(O)₀₋₂-alkyl, S(O)₀₋₂-aryl, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR⁶, -O(CH₂)₁₋
 10 CONR⁶R⁷, o-halogeno, m-halogeno, o-lower alkyl, m-lower alkyl, -(lower alkylene)-
 COOR⁶, and
 -CH=CH-COOR⁶;

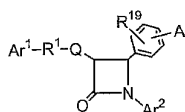
10 R³ and R⁴ are independently 1-3 substituents independently selected from the
 group consisting of R⁵, hydrogen, p-lower alkyl, aryl, -NO₂, -CF₃ and p-halogeno;

R⁶, R⁷ and R⁸ are independently selected from the group consisting of
 hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl; and

R⁹ is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl.

15

5. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol
 absorption inhibitor is represented by Formula (IV):



20

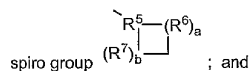
(IV)

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds
 of Formula (IV) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula
 (IV) or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein, in Formula (IV) above:

25

A is selected from the group consisting of R²-substituted heterocycloalkyl, R²-
 substituted heteroaryl, R²-substituted benzofused heterocycloalkyl, and R²-substituted
 benzofused heteroaryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone, forms the



5 R^1 is selected from the group consisting of:

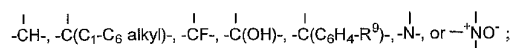
- $(CH_2)_q$ -, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q can also be zero or 1;

- $(CH_2)_e$ -G- $(CH_2)_r$ -, wherein G is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR⁸- or -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

10 - $(C_2-C_8 \text{ alkenylene})$ -; and

- $(CH_2)_f$ -V- $(CH_2)_g$ -, wherein V is C₃-C₈ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-5, provided that the sum of f and g is 1-6;

R^5 is selected from:

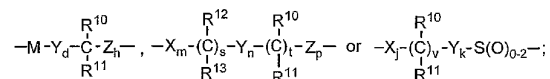


15 R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of
 $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$, $-C(\text{di}(C_1-C_6 \text{ alkyl}))$, $-CH=CH-$ and
 $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$; or R^5 together with an adjacent R^6 , or R^5 together with an
adjacent R^7 , form a $-CH=CH-$ or a $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$ group;
a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided
20 that when R^6 is $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, a is 1; provided that when R^7 is
 $-CH=CH-$ or $-C(C_1-C_6 \text{ alkyl})=CH-$, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R^6 's can
be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R^7 's can be the same
or different;
and when Q is a bond, R^1 also can be selected from:

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 84 -



where M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-, -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆) alkyl);

5 R^{10} and R^{12} are independently selected from the group consisting of -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶ and -O(CO)NR¹⁴R¹⁵;

R^{11} and R^{13} are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R^{10} and R^{11} together are =O, or R^{12} and R^{13} together are =O;

d is 1, 2 or 3;

10 h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4; provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6; provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

15 v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

R^2 is 1-3 substituents on the ring carbon atoms selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₁₀)alkyl, (C₂-C₁₀)alkenyl, (C₂-C₁₀)alkynyl, (C₃-C₆)cycloalkyl, (C₃-C₆)cycloalkenyl, R^{17} -substituted aryl, R^{17} -substituted benzyl,

20 R^{17} -substituted benzyloxy, R^{17} -substituted aryloxy, halogeno, -NR¹⁴R¹⁵,

NR¹⁴R¹⁵ (C₁-C₆ alkylene)-, NR¹⁴R¹⁵C(O)(C₁-C₆ alkylene)-, -NHC(O)R¹⁶,

OH, C₁-C₆ alkoxy, -OC(O)R¹⁶, -COR¹⁴, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-

C₆)alkyl, NO₂, -S(O)₀₋₂R¹⁶, -SO₂NR¹⁴R¹⁵ and -(C₁-C₆ alkylene)COOR¹⁴; when R^2 is a

substituent on a heterocycloalkyl ring, R^2 is as defined, or is =O or ; and,

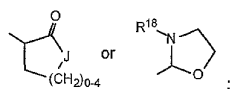
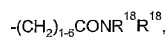
25 where R^2 is a substituent on a substitutable ring nitrogen, it is hydrogen,

(C₁-C₆)alkyl, aryl, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, arylcarbonyl, hydroxy,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 85 -

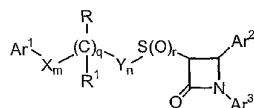


wherein J is -O-, -NH-, -NR¹⁸- or -CH₂-;

- R³ and R⁴ are independently selected from the group consisting of 1-3 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁴, -O(CO)R¹⁴, -O(CO)OR¹⁶, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁴, -O(CO)NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁴(CO)R¹⁵, -NR¹⁴(CO)OR¹⁶, -NR¹⁴(CO)NR¹⁵R¹⁹, -NR¹⁴SO₂R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁴R¹⁵, -COR¹⁴, -SO₂NR¹⁴R¹⁵, S(O)₀₋₂R¹⁶, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁴, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁴R¹⁵, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁴, -CH=CH-COOR¹⁴, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;
- R⁸ is hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁴ or -COOR¹⁴;
- R⁹ and R¹⁷ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, OH and halogeno;
- R¹⁴ and R¹⁵ are independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;
- R¹⁶ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R¹⁷-substituted aryl;
- R¹⁸ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl; and
- R¹⁹ is hydrogen, hydroxy or (C₁-C₆)alkoxy.

20

6. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol absorption inhibitor is represented by Formula (V):



WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 86 -

(V)

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (V) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula (V)

5 or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein, in Formula (V) above:

Ar^1 is aryl, R^{10} -substituted aryl or heteroaryl;

Ar^2 is aryl or R^4 -substituted aryl;

Ar^3 is aryl or R^5 -substituted aryl;

X and Y are independently selected from the group consisting of $-CH_2-$,

10 $-CH(\text{lower alkyl})-$ and $-C(\text{dilower alkyl})-$;

R is $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$ or $-O(CO)NR^6R^7$; R^1 is hydrogen, lower alkyl

or aryl; or R and R^1 together are $=O$;

q is 0 or 1;

r is 0, 1 or 2;

15 m and n are independently 0, 1, 2, 3, 4 or 5; provided that the sum of m, n and

q is 1, 2, 3, 4 or 5;

R^4 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of

lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$,

$-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$,

20 $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$,

$-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^5 is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of

$-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$,

$-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$,

25 $SO_2NR^6R^7$, $S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$,

halogen,

$-(\text{lower alkylene})COOR^6$ and $-CH=CH-COOR^6$;

R^6 , R^7 and R^8 are independently selected from the group consisting of

hydrogen, lower alkyl, aryl and aryl-substituted lower alkyl;

WO 02/058731

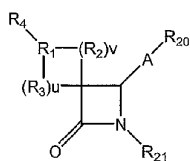
PCT/US02/01196

- 87 -

R^9 is lower alkyl, aryl or aryl-substituted lower alkyl; and

R^{10} is 1-5 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, $-OR^6$, $-O(CO)R^6$, $-O(CO)OR^9$, $-O(CH_2)_{1-6}OR^6$, $-O(CO)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NR^6(CO)R^7$, $-NR^6(CO)OR^9$, $-NR^6(CO)NR^7R^8$, $-NR^6SO_2R^9$, $-COOR^6$, $-CONR^6R^7$, $-COR^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-S(O)_{0-2}R^9$, $-O(CH_2)_{1-10}-COOR^6$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^6R^7$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ and halogen.

7. The composition according to claim 1, where the at least one sterol absorption inhibitor is represented by Formula (VI):



(VI)

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (VI) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula (VI) or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein:

R_1 is

$-\dot{C}H-$, $-\dot{C}(\text{lower alkyl})-$, $-\dot{C}F-$, $-\dot{C}(OH)-$, $-\dot{C}(C_6H_5)-$, $-\dot{C}(C_6H_4-R_{15})-$,

$-\dot{N}-$ or $-\dot{N}^+O^-$;

R_2 and R_3 are independently selected from the group consisting of:

$-CH_2-$, $-CH(\text{lower alkyl})-$, $-C(\text{di-lower alkyl})-$, $-CH=CH-$ and $-C(\text{lower alkyl})=CH-$; or

R_1 together with an adjacent R_2 , or R_1 together with an adjacent R_3 , form a

$-CH=CH-$ or a $-CH=C(\text{lower alkyl})-$ group;

u and v are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided that when R_2 is $-CH=CH-$ or $-C(\text{lower alkyl})=CH-$, v is 1; provided that when R_3 is

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 88 -

-CH=CH- or -C(lower alkyl)=CH-, u is 1; provided that when v is 2 or 3, the R₂'s can be the same or different; and provided that when u is 2 or 3, the R₃'s can be the same or different;

R₄ is selected from B-(CH₂)_mC(O)-, wherein m is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

- 5 B-(CH₂)_q-, wherein q is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
 B-(CH₂)_e-Z-(CH₂)_r-, wherein Z is -O-, -C(O)-, phenylene, -N(R_g)- or -S(O)₀₋₂-, e is 0, 1, 2, 3, 4 or 5 and r is 0, 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of e and r is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
 B-(C₂-C₆ alkenylene)-;
 10 B-(C₄-C₆ alkadienylene)-;
 B-(CH₂)_t-Z-(C₂-C₆ alkenylene)-, wherein Z is as defined above, and wherein t is 0, 1, 2 or 3, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;
 B-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1, 2, 3, 4 or 5 and g is 0,
 15 1, 2, 3, 4 or 5, provided that the sum of f and g is 1, 2, 3, 4, 5 or 6;
 B-(CH₂)_t-V-(C₂-C₆ alkenylene)- or
 B-(C₂-C₆ alkenylene)-V-(CH₂)_t-, wherein V and t are as defined above, provided that the sum of t and the number of carbon atoms in the alkenylene chain is 2, 3, 4, 5 or 6;
 B-(CH₂)_a-Z-(CH₂)_b-V-(CH₂)_d-, wherein Z and V are as defined above and a, b and d
 20 are independently 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6, provided that the sum of a, b and d is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or T-(CH₂)_s-, wherein T is cycloalkyl of 3-6 carbon atoms and s is 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6; or

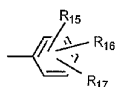
R₁ and R₄ together form the group $\text{B}-\text{CH}=\overset{\text{I}}{\text{C}}-$;

- B is selected from indanyl, indenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, heteroaryl or
 25 W-substituted heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from the group consisting of pyrrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, imidazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, thienyl, oxazolyl and furanyl, and for nitrogen-containing heteroaryls, the N-oxides thereof, or

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 89 -



W is 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of lower alkyl, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyalkoxy, alkoxyalkoxyalkoxy, (lower alkoxyimino)-lower alkyl, lower alkanedioyl, lower alkyl lower alkanedioyl, allyloxy, -CF₃, -OCF₃, benzyl, R₇-benzyl, benzyloxy, R₇-benzyloxy, phenoxy, R₇-phenoxy, dioxolanyl, NO₂, -N(R₈)(R₉), N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, OH, halogeno, -CN, -N₃, -NHC(O)OR₁₀, -NHC(O)R₁₀, R₁₁O₂SNH-, (R₁₁O₂S)₂N-, -S(O)₂NH₂, -S(O)₀₋₂R₈, tert-butylidimethyl-silyloxymethyl, -C(O)R₁₂, -COOR₁₉, -CON(R₈)(R₉), -CH=CHC(O)R₁₂, -lower alkylene-C(O)R₁₂, R₁₀C(O)(lower alkyleneoxy)-, N(R₈)(R₉)C(O)(lower alkyleneoxy)- and $\text{---CH}_2\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_{13} \\ \diagdown \end{array}$ for substitution on ring carbon atoms, and the substituents on the substituted heteroaryl ring nitrogen atoms, when present, are selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -C(O)OR₁₀, -C(O)R₁₀, OH, N(R₈)(R₉)-lower alkylene-, N(R₈)(R₉)-lower alkyleneoxy-, -S(O)₂NH₂ and 2-(trimethylsilyl)-ethoxymethyl;

R₇ is 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, -COOH, NO₂, -N(R₈)(R₉), OH, and halogeno;

R₈ and R₉ are independently selected from H or lower alkyl;

R₁₀ is selected from lower alkyl, phenyl, R₇-phenyl, benzyl or R₇-benzyl;

R₁₁ is selected from OH, lower alkyl, phenyl, benzyl, R₇-phenyl or R₇-benzyl;

R₁₂ is selected from H, OH, alkoxy, phenoxy, benzyloxy,

$\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \text{R}_{13} \\ \diagdown \end{array}$, -N(R₈)(R₉), lower alkyl, phenyl or R₇-phenyl;

R₁₃ is selected from -O-, -CH₂-, -NH-, -N(lower alkyl)- or -NC(O)R₁₉;

R₁₅, R₁₆ and R₁₇ are independently selected from the group consisting of H and the groups defined for W; or R₁₅ is hydrogen and R₁₆ and R₁₇, together with adjacent carbon atoms to which they are attached, form a dioxolanyl ring;

WO 02/058731

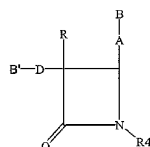
PCT/US02/01196

- 90 -

R₁₉ is H, lower alkyl, phenyl or phenyl lower alkyl; and

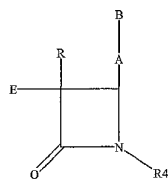
R₂₀ and R₂₁ are independently selected from the group consisting of phenyl, W-substituted phenyl, naphthyl, W-substituted naphthyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaphthyl, benzodioxolyl, heteroaryl, W-substituted heteroaryl, benzofused heteroaryl, W-substituted benzofused heteroaryl and cyclopropyl, wherein heteroaryl is as defined above.

8. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol absorption inhibitor is represented by Formula (VIIA) or (VIIB):



(VIIA)

and



(VIIB)

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (VIIA) or Formula (VIIB) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula (VIIA) or Formula (VIIB) or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein in Formula (VIIA) and Formula (VIIB):

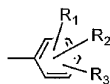
A is -CH=CH-, -C≡C- or -(CH₂)_p- wherein p is 0, 1 or 2;

B is

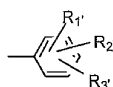
WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 91 -



B' is



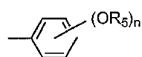
D is $-(CH_2)_mC(O)-$ or $-(CH_2)_q-$ wherein m is 1, 2, 3 or 4 and q is 2, 3 or 4;

5 E is C_{10} to C_{20} alkyl or $-C(O)-(C_9 \text{ to } C_{19})\text{-alkyl}$, wherein the alkyl is straight or branched, saturated or containing one or more double bonds;

R is hydrogen, C_1 - C_{15} alkyl, straight or branched, saturated or containing one or more double bonds, or $B-(CH_2)_r-$, wherein r is 0, 1, 2, or 3;

10 $R_1, R_2, R_3, R_1', R_2',$ and R_3' are independently selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, carboxy, NO_2 , NH_2 , OH, halogeno, lower alkylamino, dilower alkylamino, $-NHC(O)OR_5$, R_6O_2SNH- and $-S(O)_2NH_2$;

R₄ is



wherein n is 0, 1, 2 or 3;

15 R₅ is lower alkyl; and

R₆ is OH, lower alkyl, phenyl, benzyl or substituted phenyl wherein the substituents are 1-3 groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, carboxy, NO_2 , NH_2 , OH, halogeno, lower alkylamino and dilower alkylamino.

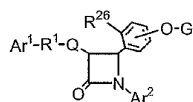
20

9. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol absorption inhibitor represented by Formula (VIII):

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 92 -



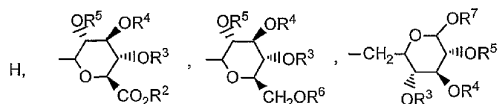
(VIII)

or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (VIII) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula

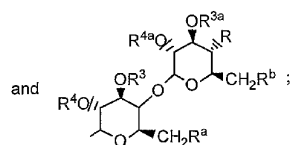
(VIII) or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein, in Formula (VIII) above,

R²⁶ is H or OG¹;

G and G¹ are independently selected from the group consisting of



H,



and

provided that when R²⁶ is H or

OH, G is not H;

R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy or -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} and R^{4a} are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl(C₁-C₆)alkyl, -C(O)(C₁-C₆)alkyl and -C(O)aryl;

R³⁰ is selected from the group consisting of R³²-substituted T,

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 93 -

R³²-substituted-T-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₂-C₄)alkenyl,
 R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and
 R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

R³¹ is selected from the group consisting of H and (C₁-C₄)alkyl;

5 T is selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl,
 oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl,
 imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected
 from the group consisting of halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy,
 10 -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl,
 (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl,
 -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and
 pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is
 attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolyl or
 15 morpholinyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl,
 N-methylpiperazinyl, indolyl or morpholinyl group;

Ar¹ is aryl or R¹⁰-substituted aryl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

Q is a bond or, with the 3-position ring carbon of the azetidinone,

20 forms the spiro group $\begin{array}{c} \text{R}^{12} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{14} \quad \text{R}^{13} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^{14} \quad \text{R}^{13} \end{array}$; and

R¹ is selected from the group consisting of

-(CH₂)_q-, wherein q is 2-6, provided that when Q forms a spiro ring, q
 can also be zero or 1;

25 -(CH₂)_e-E-(CH₂)_r-, wherein E is -O-, -C(O)-, phenylene, -NR²²- or
 -S(O)₀₋₂-, e is 0-5 and r is 0-5, provided that the sum of e and r is 1-6;

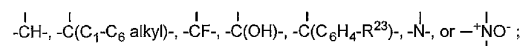
-(C₂-C₆)alkenylene-; and

-(CH₂)_f-V-(CH₂)_g-, wherein V is C₃-C₆ cycloalkylene, f is 1-5 and g is 0-
 5, provided that the sum of f and g is 1-6;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 94 -

R¹² is

R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-,
 -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆ alkyl))- , -CH=CH- and
 5 -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹² together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an
 adjacent R¹⁴, form a -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero;

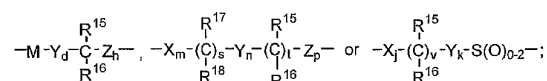
provided that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1;

provided that when R¹⁴ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1;

10 provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s can be the same or different; and

provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the same or different;

and when Q is a bond, R¹ also can be:



M is -O-, -S-, -S(O)- or -S(O)₂-;

15 X, Y and Z are independently selected from the group consisting of -CH₂-,
 -CH(C₁-C₆ alkyl)- and -C(di-(C₁-C₆ alkyl))-;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3
 substituents independently selected from the group consisting of

(C₁-C₆)alkyl, -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹,
 20 -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹,
 -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹, -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹,
 -SO₂NR¹⁹R²⁰, S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹, -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰,
 -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁵ and R¹⁷ are independently selected from the group consisting of -OR¹⁹,

25 -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹ and -O(CO)NR¹⁹R²⁰;

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 95 -

R¹⁶ and R¹⁸ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl and aryl; or R¹⁵ and R¹⁶ together are =O, or R¹⁷ and R¹⁸ together are =O;

d is 1, 2 or 3;

5 h is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0 or 1; t is 0 or 1; m, n and p are independently 0-4;

provided that at least one of s and t is 1, and the sum of m, n, p, s and t is 1-6;

provided that when p is 0 and t is 1, the sum of m, s and n is 1-5; and provided

that when p is 0 and s is 1, the sum of m, t and n is 1-5;

10 v is 0 or 1;

j and k are independently 1-5, provided that the sum of j, k and v is 1-5;

and when Q is a bond and R¹ is
$$\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ | \\ -\text{X}_j-(\text{C})_v-\text{Y}_k-\text{S}(\text{O})_{0-2}- \\ | \\ \text{R}^{16} \end{array}$$
, Ar¹ can also be pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

15 R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

20 R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂,

-NR¹⁹R²⁰, -OH and halogeno; and

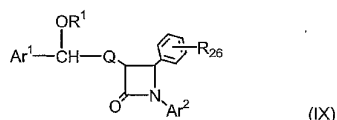
R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy.

10. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol
25 absorption inhibitor represented by Formula (IX):

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 96 -

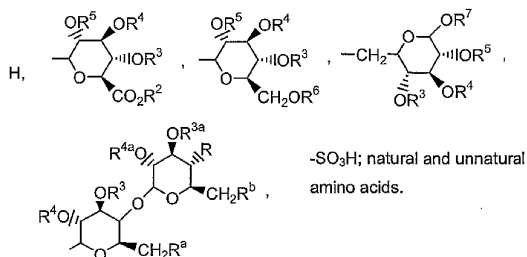


or isomers thereof, or pharmaceutically acceptable salts or solvates of the compounds of Formula (IX) or of the isomers thereof, or prodrugs of the compounds of Formula (IX) or of the isomers, salts or solvates thereof, wherein, in Formula (IX) above,

5 R²⁶ is selected from the group consisting of:

- a) OH;
- b) OCH₃;
- c) fluorine and
- d) chlorine.

10 R¹ is selected from the group consisting of



R, R^a and R^b are independently selected from the group consisting of H, -OH, halogeno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)-alkoxy and -W-R³⁰;

W is independently selected from the group consisting of -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- and

15 -O-C(S)-N(R³¹)-;

R² and R⁶ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, aryl and aryl(C₁-C₆)alkyl;

R³⁰ is independently selected from the group consisting of

R³²-substituted-(C₁-C₆)alkyl, R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl and R³²-substituted-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl;

T is independently selected from the group consisting of phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, benzothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl and pyridyl;

R³² is independently selected from 1-3 substituents independently selected from the group consisting of H, halogeno, (C₁-C₄)alkyl, -OH, phenoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alkoxy, methylenedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyl)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyl, -C(O)-(C₁-C₄)alkoxy and pyrrolidinylcarbonyl; or R³² is a

covalent bond and R³¹, the nitrogen to which it is attached and R³² form a pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methyl-piperazinyl, indolinyl or morpholinyl group, or a (C₁-C₄)alkoxycarbonyl-substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, N-methylpiperazinyl, indolinyl or morpholinyl group;

Ar¹ is aryl, R¹⁰-substituted aryl; pyridyl, isoxazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl or pyridazinyl;

Ar² is aryl or R¹¹-substituted aryl;

25 Q is $-(CH_2)_q-$, wherein q is 2-6, or, with the 3-position ring carbon of the
azetidinone,

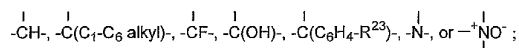
forms the spiro group $(R^{14})_b$  ;

R¹² is

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 98 -



R¹³ and R¹⁴ are independently selected from the group consisting of -CH₂-,
 -CH(C₁-C₆ alkyl)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyl)-, -CH=CH- and -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-; or R¹²
 together with an adjacent R¹³, or R¹² together with an adjacent R¹⁴, form a
 5 -CH=CH- or a -CH=C(C₁-C₆ alkyl)- group;

a and b are independently 0, 1, 2 or 3, provided both are not zero; provided
 that when R¹³ is -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, a is 1; provided that when R¹⁴ is
 -CH=CH- or -C(C₁-C₆ alkyl)=CH-, b is 1; provided that when a is 2 or 3, the R¹³'s
 can be the same or different; and provided that when b is 2 or 3, the R¹⁴'s can be the
 10 same or different;

R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of 1-3
 substituents independently selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl,
 -OR¹⁹, -O(CO)R¹⁹, -O(CO)OR²¹, -O(CH₂)₁₋₅OR¹⁹, -O(CO)NR¹⁹R²⁰, -NR¹⁹R²⁰,
 -NR¹⁹(CO)R²⁰, -NR¹⁹(CO)OR²¹, -NR¹⁹(CO)NR²⁰R²⁵, -NR¹⁹SO₂R²¹, -COOR¹⁹,
 15 -CONR¹⁹R²⁰, -COR¹⁹, -SO₂NR¹⁹R²⁰, -S(O)₀₋₂R²¹, -O(CH₂)₁₋₁₀-COOR¹⁹,
 -O(CH₂)₁₋₁₀CONR¹⁹R²⁰, -(C₁-C₆ alkylene)-COOR¹⁹, -CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃,
 -CN, -NO₂ and halogen;

R¹⁹ and R²⁰ are independently selected from the group consisting of H, (C₁-
 C₆)alkyl, aryl and aryl-substituted (C₁-C₆)alkyl;

20 R²¹ is (C₁-C₆)alkyl, aryl or R²⁴-substituted aryl;

R²² is H, (C₁-C₆)alkyl, aryl (C₁-C₆)alkyl, -C(O)R¹⁹ or -COOR¹⁹;

R²³ and R²⁴ are independently 1-3 groups independently selected from the
 group consisting of H, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH
 and halogeno; and

25 R²⁵ is H, -OH or (C₁-C₆)alkoxy.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 99 -

11. The composition according to claim 1, wherein the at least one cardiovascular agent for treating vascular conditions is selected from the group consisting of channel blockers, adrenergic blockers, adrenergic stimulants, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, antihypertensive agents, angiotensin
5 II receptor antagonists, anti-anginal agents, coronary vasodilators, diuretics and combinations thereof.

12. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is an adrenergic blocker.
10

13. The composition according to claim 12, wherein the adrenergic blocker is an α -receptor inhibitor selected from the group consisting of fenspiride hydrochloride, labetalol hydrochloride, prazosin, alfuzosin hydrochloride and combinations thereof.
15

14. The composition according to claim 12, wherein the adrenergic blocker is a β -receptor inhibitor selected from the group consisting of acebutolol, acebutolol hydrochloride, alprenolol hydrochloride, atenolol, bunolol hydrochloride, carteolol hydrochloride, celiprolol hydrochloride, cetamolol hydrochloride, cicloprolol
20 hydrochloride, dexpropranolol hydrochloride, diacetolol hydrochloride, dilevalol hydrochloride, esmolol hydrochloride, exaprolol hydrochloride, fleistol sulfate, labetalol hydrochloride, levobetaxolol hydrochloride, levobunolol hydrochloride, metolol hydrochloride, metoprolol, metoprolol tartrate, nadolol, pamatolol sulfate, penbutolol sulfate, practolol, propranolol hydrochloride, sotalol hydrochloride, timolol,
25 timolol maleate, tiprenolol hydrochloride, tolamolol, bisoprolol, bisoprolol fumarate, nebivolol and combinations thereof.

15. The composition according to claim 12, wherein the adrenergic blocker is selected from the group consisting of bretyllium tosylate, dihydroergotamine mesylate, phentolamine mesylate, solypertine tartrate, zolertine hydrochloride,
30 carvedilol, labetalol hydrochloride and combinations thereof.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 100 -

16. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is a calcium channel blocker.

17. The composition according to claim 16, wherein the calcium channel
5 blocker is selected from the group consisting of clemetizem maleate, amlodipine besylate, isradipine, nimodipine, felodipine, nilvadipine, nifedipine, teludipine hydrochloride, diltiazem hydrochloride, belfosdil, verapamil hydrochloride, fostedil and combinations thereof.

10 18. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor.

19. The composition according to claim 18, wherein the angiotensin-
converting enzyme inhibitor is selected from the group consisting of benazepril
15 hydrochloride, benazeprilat, captopril, delapril hydrochloride, fosinopril sodium, libenzapril, moexipril hydrochloride, pentopril, perindopril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, teprotide, enalapril maleate, lisinopril, zofenopril calcium, perindopril erbumine and combinations thereof.

20 20. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is an adrenergic stimulant.

21. The composition according to claim 20, wherein the adrenergic stimulant
is selected from the group consisting of the combination product of chlorothiazide and
25 methyldopa, the combination product of methyldopa hydrochlorothiazide and methyldopa, clonidine hydrochloride, clonidine, the combination product of chlorthalidone and clonidine hydrochloride, guanfacine hydrochloride, and combinations thereof.

30 22. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is an antihypertensive agent.

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 101 -

23. The composition according to claim 22, wherein the antihypertensive agent is selected from the group consisting of althiazide, benzthiazide, captopril, carvedilol, chlorothiazide sodium, clonidine hydrochloride, cyclothiazide, delapril hydrochloride, dilevalol hydrochloride, doxazosin mesylate, fosinopril sodium, 5 guanfacine hydrochloride, methyldopa, metoprolol succinate, moexipril hydrochloride, monatepil maleate, pelanserine hydrochloride, phenoxybenzamine hydrochloride, prazosin hydrochloride, primidolol, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, terazosin hydrochloride, candesartan, candesartan cilexetil, telmisartan, amlodipine besylate, amlodipine maleate, bevantolol hydrochloride and combinations thereof.

10

24. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is an angiotensin II receptor antagonist.

25. The composition according to claim 24, wherein the angiotensin II receptor antagonist is selected from the group consisting of candesartan, irbesartan, 15 losartan potassium, candesartan cilexetil, telmisartan and combinations thereof.

26. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is an anti-anginal agent.

20

27. The composition according to claim 26, wherein the anti-anginal agent is selected from the group consisting of amlodipine besylate, amlodipine maleate, betaxolol hydrochloride, bevantolol hydrochloride, butopropine hydrochloride, carvedilol, cinepazet maleate, metoprolol succinate, molsidomine, monatepil maleate, 25 primidolol, ranolazine hydrochloride, tofisipen, verapamil hydrochloride and combinations thereof.

28. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is a coronary vasodilator.

30

29. The composition according to claim 28, wherein the coronary vasodilator is selected from the group consisting of fostedil, azaclozine hydrochloride, chromonar

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 102 -

hydrochloride, clonitrate, diltiazem hydrochloride, dipyridamole, droprenilamine, erythrityl tetranitrate, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, lidoflazine, mioflazine hydrochloride, mixidine, molsidomine, nicorandil, nifedipine, nisoldipine, nitroglycerine, oxprenolol hydrochloride, pentrinitrol, perhexiline maleate, prenylamine, 5 propatyl nitrate, terodiline hydrochloride, tolamolol, verapamil and combinations thereof.

30. The composition according to claim 11, wherein the at least one cardiovascular agent is a diuretic.

10

31. The composition according to claim 30, wherein the diuretic is selected from the group consisting of the combination product of hydrochlorothiazide and spironolactone and the combination product of hydrochlorothiazide and triamterene.

32. The composition according to claim 1, wherein the at least one cardiovascular agent is labetalol hydrochloride.

15

33. The composition according to claim 1, wherein the at least one cardiovascular agent for treating vascular conditions is administered to a mammal in an amount ranging from about 50 to about 3000 milligrams of cardiovascular agent per day.

20

34. The composition according to claim 1, wherein the at least one sterol absorption inhibitor is administered to a mammal in an amount ranging from about 0.1 to about 1000 milligrams of sterol absorption inhibitor per day.

25

35. The composition according to claim 1, further comprising at least one cholesterol biosynthesis inhibitor.

36. The composition according to claim 35, wherein the at least one cholesterol biosynthesis inhibitor comprises at least one HMG CoA reductase inhibitor.

30

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 103 -

37. The composition according to claim 36 wherein the at least one HMG CoA reductase inhibitor comprises lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, rivastatin, cerivastatin and mixtures thereof.

5

38. The composition according to claim 37, wherein the at least one HMG CoA reductase inhibitor comprises simvastatin.

39. The composition according to claim 1, further comprising at least one bile acid sequestrant.

10

40. The composition according to claim 1, further comprising at least one AcylCoA:Cholesterol O-acyltransferase Inhibitor.

41. The composition according to claim 1, further comprising probucol or a derivative thereof.

15

42. The composition according to claim 1, further comprising at least one low-density lipoprotein receptor activator.

20

43. The composition according to claim 1, further comprising at least one Omega 3 fatty acid.

44. The composition according to claim 1, further comprising at least one natural water soluble fiber.

25

45. The composition according to claim 1, further comprising at least one antioxidant or vitamin.

46. A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of vascular conditions, obesity, diabetes or lowering a concentration of a sterol in plasma of a

30

WO 02/058731

PCT/US02/01196

- 104 -

mammal, comprising a therapeutically effective amount of the composition of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

47. A method of treating or preventing vascular conditions, diabetes, obesity
5 or lowering a concentration of a sterol in plasma of a mammal, comprising the step of administering to a mammal in need of such treatment:

(a) an effective amount of at least one sterol absorption inhibitor or
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or prodrug of the at least one
sterol absorption inhibitor or of the salt or solvate thereof; and

10 (b) an effective amount of at least one cardiovascular agent which is different from the sterol absorption inhibitor.

48. The method according to claim 47, wherein the vascular condition is
15 hyperlipidemia.

49. A therapeutic combination comprising:

(a) a first amount of at least one sterol absorption inhibitor or
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof or prodrug of the at least
20 one sterol absorption inhibitor or of the salt or solvate thereof; and
(b) a second amount of at least one cardiovascular agent different from the
at least one sterol absorption inhibitor.

wherein the first amount and the second amount together comprise a therapeutically
effective amount for the treatment or prevention of a vascular condition, obesity,
25 diabetes or lowering a concentration of a sterol in plasma of a mammal.

【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
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/058731 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 45/06, A61P 9/00, A61K 31/595 (81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SI, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UZ, VN, YU, ZA, ZM.
- (21) International Application Number: PCT/US02/01196 (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, 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, IL, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BJ, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 25 January 2002 (25.01.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/264,396 26 January 2001 (26.01.2001) US
60/264,600 26 January 2001 (26.01.2001) US
60/264,275 26 January 2001 (26.01.2001) US
60/323,842 21 September 2001 (21.09.2001) US
- (71) Applicant: SCHERING CORPORATION [US/US]; Patent Department - K-6-1 1990, 2000 Gallopington Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).
- (72) Inventors: KOSOGLOU, Teddy; 2457 Primrose Court, Jamison, Bucks County, PA 18929-1178 (US). RESS, Rudyard, Joseph; 16 Tucumang Road, Flemington, NJ 08822-5910 (US). STRONY, John; 14 Cheshire Court, Lebanon, NJ 08833 (US). VELTRI, Enrico, P.; 6 Tofrees Court, Princeton, NJ 08540 (US). HAUER, William; 70 Dock Watch Hollow Road, Warren, NJ 07059 (US).
- Declaration under Rule 4.17:
as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- Published:
with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:
20 November 2003
- (74) Agent: CANNONI, Ann, Marie; Schering-Plough Corporation, Patent Department K-6-1 1990, 2000 Gallopington Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).
- 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 02/058731 A3

(54) Title: COMBINATIONS OF STEROID ABSORPTION INHIBITOR(S) WITH CARDIOVASCULAR AGENT(S) FOR THE TREATMENT OF VASCULAR CONDITIONS

(57) Abstract: The present invention provides compositions, therapeutic combinations and methods including: (a) at least one steroid absorption inhibitor and (b) at least one cardiovascular agent different from the steroid absorption inhibitor, which can be useful for treating vascular conditions, obesity, diabetes and lowering plasma levels of steroids.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		National Application No PCT/US 02/01196
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61P9/00 A61K31/395		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 35277 A (SCHERING CORP) 28 December 1995 (1995-12-28) page 6; claims 6,7,9	1-49
Y	THOMPSON G. R. ET AL: "Novel lipid regulating drugs" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 9, no. 11, November 2000 (2000-11), pages 2619-2627, XP008011782 abstract; figure 8	1-49
Y	WO 00 38725 A (REITZ DAVID B ; SEARLE & CO (US); LAPPE RODNEY W (US); SCHUH JOSEPH) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application page 15; claims 6-8	1-49
	-/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 March 2003		Date of mailing of the international search report 15/04/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		ational Application No PCT/US 02/01196
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	KOSOGLOU T. ET AL: "Coadministration of ezetimibe and fenofibrate leads to favorable effects on Apo CII and LDL subfractions" ATHEROSCLEROSIS, vol. 2, no. Suppl, 2001, page 89 XP001132089 abstract -----	1-49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/01196**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 47,48 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: partially 1-49
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US 02 01196

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: partially 1-49

Present claims 2,4-10 relate to an extremely large number of possible compounds defined as sterol absorption inhibitors of Formula (I), (III)-(IX). In fact, the claims contain so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity (and conciseness) within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Present claims 1, 11, 12, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 33-36, 39, 40, 42, 45, 47, 49 relate to compounds/compositions defined by reference to desirable characteristics or properties, namely: "sterol absorption inhibitor" (claims 1, 34, 47, 49); "cardiovascular agent" (claims 1, 11, 33, 47, 49); "a channel blocker" (claims 11, 16); "adrenergic blocker" (claims 11, 12); "adrenergic stimulant" (claims 11, 20); "an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor" (claims 11, 18); "an antihypertensive agent" (claims 11, 22); "an angiotensin II receptor antagonist" (claims 11, 24); "an antianginal agent" (claims 11, 26); "a coronary vasodilator" (claims 11, 28); "a diuretic" (claims 11, 30); "cholesterol biosynthesis inhibitor" (claim 35); "HMG CoA reductase inhibitor" (claim 36); "bile acid sequestrant" (claim 39); "an acylCoA:cholesterol O-acyltransferase inhibitor" (claim 40); "low density lipoprotein receptor activator" (claim 42); "an antioxidant" (claim 45). The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds/compositions. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Furthermore claims 1-10, 41, 43-45, 47, 48 relate to compounds/compositions defined by reference to vague characteristics or properties, namely: "sterol absorption inhibitor prodrug" (claims 1-10, 47, 49); "derivatives" (claim 41); "an omega 3 fatty acid" (claim 43); "natural water soluble fiber" (claim 44); "a vitamin" (claim 45). The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such compounds/compositions. Again the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, claims 1, 11, 12, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 33-36, 39, 40, 42, 45, 47, 49 also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compound by reference to a result to be achieved: "sterol absorption inhibitor" (claims 1, 34, 47, 49); "cardiovascular agent" (claims 1, 11, 33, 47, 49); "channel blocker" (claims 11, 16); "adrenergic blocker" (claims 11, 12); "adrenergic stimulant" (claims 11, 20); "angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor" (claims 11, 18); "antihypertensive agent" (claims 11, 22); "an angiotensin II receptor antagonist" (claims 11, 24); "antianginal agent" (claims 11, 26); "coronary vasodilator" (claims 11, 28); "diuretic" (claims 11, 30); "cholesterol biosynthesis inhibitor" (claim 35); "HMG CoA reductase inhibitor" (claim 36); "bile acid sequestrant" (claim 39); "an

International Application No. PCT/US 02 01196

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

acylCoA:cholesterol O-acyltransferase inhibitor" (claim 40); "low density lipoprotein receptor activator" (claim 42); "antioxidant" (claim 45). Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds specifically mentioned by chemical name in claims 3,13-15,17,19,21,23,25,27,29,31,32,37,41 excluding the vague denomination of prodrug or derivative with due regard to the general idea underlying the present application

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 International Application No.
 PCT/US 02/01196

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9535277	A	28-12-1995	AU 2943095 A 15-01-1996
			CA 2191455 A1 28-12-1995
			EP 0766667 A1 09-04-1997
			JP 10501811 T 17-02-1998
			WO 9535277 A1 28-12-1995
			US 5688785 A 18-11-1997
WO 0038725	A	06-07-2000	AT 228012 T 15-12-2002
			AT 226448 T 15-11-2002
			AU 2157400 A 31-07-2000
			AU 2157500 A 31-07-2000
			AU 2157600 A 31-07-2000
			AU 2157700 A 31-07-2000
			AU 2157800 A 31-07-2000
			AU 2157900 A 31-07-2000
			AU 2348000 A 31-07-2000
			AU 2348100 A 31-07-2000
			AU 3103800 A 31-07-2000
			BR 9916484 A 22-01-2002
			BR 9916485 A 15-01-2002
			BR 9916486 A 05-02-2002
			BR 9916564 A 29-01-2002
			BR 9916565 A 29-01-2002
			BR 9916567 A 11-12-2001
			CA 2356156 A1 06-07-2000
			CA 2356157 A1 06-07-2000
			CA 2356158 A1 06-07-2000
			CA 2356240 A1 06-07-2000
			CA 2356422 A1 06-07-2000
			CA 2356515 A1 06-07-2000
			CA 2356607 A1 06-07-2000
			CA 2356664 A1 06-07-2000
			CN 1338944 T 06-03-2002
			CN 1338945 T 06-03-2002
			CN 1342089 T 27-03-2002
			CN 1342090 T 27-03-2002
			CN 1342091 T 27-03-2002
			CN 1338946 T 06-03-2002
			CZ 20012340 A3 14-11-2001
			CZ 20012341 A3 12-12-2001
			CZ 20012342 A3 12-12-2001
			CZ 20012343 A3 12-12-2001
			CZ 20012344 A3 16-01-2002
			CZ 20012345 A3 12-12-2001
			DE 69903661 D1 28-11-2002
			DE 69904079 D1 02-01-2003
			DK 1140190 T3 23-12-2002
			DK 1140191 T3 24-02-2003
			EP 1293211 A1 19-03-2003
			EP 1140184 A1 10-10-2001
			EP 1140185 A1 10-10-2001
			EP 1140186 A1 10-10-2001
			EP 1140187 A1 10-10-2001
			EP 1140188 A1 10-10-2001
			EP 1140189 A1 10-10-2001
			EP 1140190 A1 10-10-2001
			EP 1140191 A1 10-10-2001

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 7/10	A 6 1 P 7/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 D 205/08	A 6 1 P 43/00	1 1 6
C 0 7 M 7:00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 3
	C 0 7 D 205/08	K
	C 0 7 M 7:00	

(31)優先権主張番号 60/323,842

(32)優先日 平成13年9月21日(2001.9.21)

(33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,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,GQ,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,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,HR, HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,S L,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VN,YU,ZA,ZM

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 コソグロー, テディー

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 8 9 2 9-1 1 7 8, バックス カウンティ, ジャミ
ソン, プリムローズ コート 2 4 5 7

(72)発明者 レス, ラッドヤード ジョセフ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 2-5 9 1 0, フレミングトン タッカミルガン
ロード 1 6

(72)発明者 ストローニー, ジョン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 3 3, レバノン, チェサイア コート 1 4

(72)発明者 ヴェルトリ, エンリコ ピー.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, トフチュリース コート
6

(72)発明者 ハウアー, ウィリアム

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 5 9, ワーレン, ドッグ ワッチ ハロー ロー
ド 7 0

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA20 MA02 NA05 NA10 NA14 NA15 ZA361 ZA401 ZA421
ZA451 ZA701 ZA751 ZA811 ZA831 ZC022 ZC082 ZC172 ZC331 ZC351
ZC412 ZC502 ZC752

4C086 AA01 BC03 GA16 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA10 NA14
NA15 ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70 ZA75 ZA81 ZA83 ZC02
ZC08 ZC17 ZC33 ZC35 ZC41 ZC50 ZC75