

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 26975 A1** (51) Cl. internationale : **C07H 15/26; A61K 31/70**

(43) Date de publication :
20.12.2004

(21) N° Dépôt :
27205

(22) Date de Dépôt :
19.06.2003

(30) Données de Priorité :
20.12.2000 US 60/256,875

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US01/49127 17.12.2001

(71) Demandeur(s) :
Merck Sharp & Dohme Corp, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065 (US)

(72) Inventeur(s) :
GHOSAL, ANIMA ; DAVIS, HARRY, R. ; ALTON, KEVIN, B. ; PATRICK JAMES, E. ; FENG, WENQING ; CHOWDHURY, SWAPAN, K. ; ZBAIDA, SHMUEL ; IANNUCCI, ROBERT, M.

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **2-AZÉTINONES SUBSTITUÉES PAR DES SUCRES UTILISÉES COMME AGENTS HYPOCHOLESTÉROLIANTS**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES COMPOSÉS HYPOCHOLESTÉROLIQUES DE 2-AZÉTIDINONE SUBSTITUÉ PAR LE SUCRE DE LA FORMULE (I), AINSI QU'UNE MÉTHODE DE RÉDUCTION DU CHOLESTÉROL PAR ADMINISTRATION DESDITS COMPOSÉS, DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT CES COMPOSÉS, ET DE LA COMBINAISON D'UN HYPOCHOLESTÉROLÉMIANT À BASE DE 2-AZÉTIDINONE SUBSTITUÉ PAR LE SUCRE ET D'UN INHIBITEUR DE BIOSYNTÈSE DU CHOLESTÉROL POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DE ATHÉROSCLÉROSE.

BREVET D'INVENTION

DEPOSANT

SCHERING CORPORATION

TITRE :

"2-Azetinones substituées par des sucres utilisées
comme agents hypocholesterolemiant"

26975

20 DEC 2004

REVENDICATION DE PRIORITE

US

N°60/256,875

du 20/12/2000

PATENT MARK
Conseil d'Etat
5, Bd. Adolphe Bonvalet
GRENOBLE

N° DE PUBLICATION INTERNATIONAL :	WO 02/50090 A1
N° DE DEPOT DE LA DEMANDE :	PCT/US01/49127

2-AZETINONES SUBSTITUEES PAR DES SUCRES
UTILISEES COMME AGENTS HYPOCHOLESTEROLEMIANTS

5 CONTEXTE DE L'INVENTION

La présente invention concerne des 2-azetidinones substituées par des sucres utiles comme agents hypocholestérolémiants dans le traitement et la prévention de l'athérosclérose, et une combinaison d'une 2-azétidinone substituée par un sucre selon la présente invention et d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol pour le
10 traitement et la prévention de l'athérosclérose.


L'insuffisance coronaire d'origine athéromateuse représente la cause principale de mortalité et de morbidité cardio-vasculaire dans le monde occidental. Les facteurs de risque de l'insuffisance coronaire d'origine athéromateuse incluent l'hypertension, le diabète sucré, les antécédents familiaux, le sexe masculin, le tabagisme et le cholestérol
15 sérique. Un taux de cholestérol total dépassant 225-250 mg/dl est associé à une augmentation significative du risque.

Les esters cholestéryliques sont un composant majeur des lésions athéroscléreuses et la forme principale de stockage du cholestérol dans les cellules de la paroi artérielle. La formation d'esters cholestéryliques est également une étape-clé de
20 l'absorption intestinale du cholestérol alimentaire. En plus de la régulation du cholestérol alimentaire, la régulation de l'homéostasie du cholestérol de l'organisme entier chez l'homme et chez les animaux implique la modulation de la biosynthèse du cholestérol, de la biosynthèse des acides biliaires et du catabolisme des lipoprotéines plasmatiques contenant le cholestérol. Le foie est le principal organe responsable de la

biosynthèse et du catabolisme du cholestérol et, pour cette raison, c'est un déterminant principal des taux de cholestérol plasmatique. Le foie est le site de la synthèse et de la sécrétion des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) qui sont ultérieurement métabolisées en lipoprotéines de basse densité (LDL) dans la circulation. Les LDL sont
5 les principales lipoprotéines transporteuses de cholestérol dans le plasma et une augmentation de leur concentration est corrélée avec une augmentation de l'athérosclérose.

Lorsque l'absorption du cholestérol dans l'intestin est réduite par un moyen quelconque, moins de cholestérol parvient au foie. La conséquence de cette action est
10 une diminution de la production de lipoprotéine hépatique (VLDL) et une augmentation de la clairance hépatique du cholestérol plasmatique, en particulier sous forme de LDL. Ainsi, l'effet net d'une inhibition de l'absorption du cholestérol intestinal est une diminution des taux de cholestérol plasmatique.

Plusieurs composés 2-azetidione ont été rapportés comme étant utiles pour
15 faire baisser le cholestérol et/ou inhiber la formation de lésions contenant du cholestérol dans la paroi artérielle des mammifères: le brevet WO 93/02048 décrit des composés 2-azetidione dans lesquels le substituant en position 3 est un arylalkylène, un arylalkénylène ou un arylalkylène dans lequel l'alkylène, l'alkénylène ou la partie alkylène est interrompu par un hétéroatome, un phénylène ou un cycloalkylène; le
20 brevet WO 94/17038 décrit des composés 2-azetidione dans lesquels le substituant en position 3 est un groupe arylalkylspirocyclique; le brevet WO 95/08532 décrit des composés 2-azetidione dans lesquels le substituant en position 3 est un groupe arylalkylène substitué dans la partie alkylène par un groupe hydroxy; le brevet PCT/US95/03196 décrit des composés dans lesquels le substituant en position 3 est un
25 groupe aryl(oxo ou thio) alkylène substitué dans la partie alkylène par un groupe hydroxy; et le brevet U.S. numéro de série 08/463,619, déposé le 5 juin 1995, décrit la préparation de composés dans lesquels le substituant en position 3 est un groupe



arylalkylène substitué dans la partie alkylène par un groupe hydroxy, et dans lequel le groupe alkylène est attaché au cycle azetidone par un groupe $-S(O)_{0-2}$.

Egalement, le brevet européen 199,630B1 et la demande de brevet européen 337,549A1 décrit des azetidones substituées par l'inhibiteur de l'élastase, utiles pour
5 traiter les états inflammatoires provoquant une destruction tissulaire qui sont associés à différents états pathologiques, par exemple l'athérosclérose.


D'autres hypocholestérolémiants connus incluent des extraits de plantes tels que les sapogénines, en particulier la tigogénine et la diosgénine. Des dérivés glycosidiques de la tigogénine et/ou de la diosgénine sont décrits dans le brevet WO 94/00480 et le
10 brevet WO 95/18143.

L'inhibition de la biosynthèse du cholestérol par les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A réductase (EC1.1.1.34) s'est avérée être une manière efficace de faire baisser le cholestérol plasmatique (Witzum, *Circulation*, 80, 5 (1989), p. 1101-1114) et de diminuer l'athérosclérose. La thérapie combinée d'un inhibiteur de
15 la HMG CoA réductase et d'un séquestrant des acides biliaires a été démontrée comme étant plus efficace chez les patients humains hyperlipidémiques que chacun des agents en monothérapie (Illingworth, *Drugs*, 36 (Suppl. 3) (1988), p. 63-71).

RESUME DE L'INVENTION

20 La présente invention concerne des 2-azetidones substituées par des sucres, en particulier des conjugués dérivés du glucose des 2-azetidones abaissant le cholestérol ayant un groupe aryle ou aryle substitué comme substituant à la position 1 et ayant un groupe phényle hydroxy-substitué, en particulier un groupe 4-hydroxyphényle, à la position 4. Les exemples de sucres utiles comme substituants dans la présente invention
25 incluent, sans y être limités, l'hexose et le ribose.

Les composés selon la présente invention sont représentés par la formule I:



FORMULE

I

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle

R^{26} est choisi dans le groupe consistant en:

5

- a) OH;
- b) OCH_3 ;
- c) fluor et
- d) chlore.

R^1 est choisi dans le groupe consistant en:

10

FORMULES

H,

15

- SO_3H ; acides aminés naturels
et non naturels.

R , R^a et R^b sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, -OH, halogéno, - NH_2 , azido, (C_1-C_6) -alcoxy (C_1-C_6) -alcoxy et $-W-R^{30}$;

20

W est choisi indépendamment dans le groupe consistant en
-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R^{31})-, -NH-C(O)-N(R^{31})- et -O-C(S)-N(R^{31})-;

R^2 et R^6 sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C_1-C_6) alkyle, aryle et aryl (C_1-C_6) alkyle;

R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{3a} et R^{4a} sont choisis indépendamment dans le groupe
25 consistant en H, (C_1-C_6) alkyle, aryl (C_1-C_6) alkyle, -C(O) (C_1-C_6) alkyle et -C(O)aryle;

R^{30} est choisi indépendamment dans le groupe consistant en R^{32} -substitué T,
 R^{32} -substitué-T- (C_1-C_6) alkyle, R^{32} -substitué- (C_2-C_4) alkényle, R^{32} -substitué- (C_1-C_6)

alkyle, R³²-substitué-(C₃-C₇)cycloalkyle et R³²substitué-(C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle;

R³¹ est choisi indépendamment dans le groupe consistant en H et (C₁-C₄)alkyle;

T est choisi indépendamment dans le groupe consistant en phényle, furyle,
 5 thiényle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, benzothiazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle et pyridyle;

R³² est choisi indépendamment parmi 1-3 substituants choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, halogéno, (C₁-C₄)alkyle, -OH, phénoxy, -CF₃, -NO₂, (C₁-C₄)alcoxy, méthylènedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyle, (C₁-C₄)alkylsulfinye, (C₁-
 10 C₄)alkylsulfonye, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyle, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyle)₂, -C(O)-(C₁-C₄)alkyle, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxy et pyrrolidinylcarbonyle; ou R³² est une liaison covalente et R³¹, l'azote auquel il est attaché et R³² forment un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, N-méthyl-pipérazinyle, indolinyle ou morpholinyle, ou un groupe pyrrolidinyle (C₁-C₄)alcoxycarbonyle-substitué, pyrrolidinyle, pipéridinyle, N-
 15 méthylpipérazinyle, indolinyle ou morpholinyle.

Ar¹ est un aryle ou un aryle R¹⁰-substitué;

Ar² est un aryle ou un aryle R¹¹-substitué;

Q est -(CH₂)_q-, dans lequel q est 2-6, ou, avec le carbone de cycle en position 3 de l'azetidione,

20

forme le groupe spiro **FORMULE**

R¹² est

25 | | | | | |
 -CH-, -C(C₁-C₆ alkyle)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₄-R²³)-, -N-, ou -⁺O⁻ ;
 |

R¹³ et R¹⁴ sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en -CH₂-,

-CH (C₁-C₆ alkyle)-, -C(di-(C₁-C₆) alkyle), -CH=CH- et -C(C₁-C₆ alkyle)=CH-; ou R¹² ensemble avec un R¹³ adjacent, ou R¹² avec un R¹⁴ adjacent, forment un groupe -CH=CH- ou -CH=C(C₁-C₆ alkyle);

a et b sont indépendamment 0, 1, 2 or 3, pourvu que les deux ne soient pas égaux à zéro; pourvu que lorsque R¹³ est -CH=CH- ou -C(C₁-C₆ alkyle)=CH-, a est 1; pourvu que lorsque R¹⁴ est -CH=CH- ou -C(C₁-C₆ alkyle)=CH-, b est 1; pourvu que lorsque a est 2 ou 3, le R¹³ peut être identique ou différent; et pourvu que lorsque b est 2 ou 3, le R¹⁴ peut être identique ou différent;

R¹⁰ et R¹¹ sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en 1-3 substituants choisis indépendamment dans le groupe consistant en (C₁-C₆) alkyle, -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 alkylène)-COOR¹⁹, CH=CH-COOR¹⁹, -CF₃, -CN, -NO₂ et halogène;

Ar¹ peut également être un pyridyle, isoxazolyle, furanyle, pyrrolyle, thiényle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle ou pyridazinyle;

R¹⁹ et R²⁰ sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, aryle et aryl-substitué (C₁-C₆)alkyle;

R²¹ est un (C₁-C₆)alkyle, aryle ou aryle R²⁴-substitué;

R²² est H, un (C₁-C₆)alkyle, aryl(C₁-C₆)alkyle, -C(O)R¹⁹ ou -COOR¹⁹;

R²³ et R²⁴ sont indépendamment 1-3 groupes choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, -COOH, NO₂, -NR¹⁹R²⁰, -OH et halogéno; et

R²⁵ est H, -OH ou (C₁-C₆)alcoxy.

Ar² est de préférence le phényle ou un R¹¹-phényle, en particulier un phényl (4-R¹¹)-substitué.

Les définitions préférées de R^{11} sont un alcoxy inférieur,
en particulier méthoxy, et halogéno, en particulier fluoro.

Ar^1 est de préférence un phényle ou un phényle R^{10} -substitué, en particulier un
phényle (4- R^{10})substitué. Une définition préférée de R^{10} est un halogéno, en particulier
5 fluoro.

De préférence Q est un groupe alkyle inférieur ou spiro comme défini ci-dessus,

dans lequel de préférence R^{13} et R^{14} sont chacun l'éthylène et R^{12} est -CH- ou -C(OH)-

Un composé préféré de formule I, en conséquence, est celui dans lequel R^1 est
10 tel que défini ci-dessus et dans lequel les variables restantes ont les définitions
suivantes:

Ar^1 est un phényle ou un phényle R^{10} -substitué, dans lequel R^{10} est un
halogéno;

Ar^2 est un phényle ou un phényle R^{11} -substitué, dans lequel R^{11} est 1 à 3
15 substituants choisis indépendamment dans le groupe consistant en C_1 - C_6 alcoxy et
halogéno;

Q est un alkyle inférieur (c'est à dire C-1 à C-2) avec Q = C-2 étant préféré, ou
Q avec

20 le carbone de cycle en position 3 de l'azetidione forme le groupe **FORMULE**
dans lequel de préférence R^{13} et R^{14} sont chacun l'éthylène et a et b sont chacun 1, et

dans lequel R^{12} est -CH- ou -C(OH)-;

Les variables préférées pour les groupes R^1 de la formule

25

FORMULES

5

et

sont les suivantes:

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 et R^7 sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, benzyle et acétyle.

10

Les variables préférées pour le groupe R^1 de la formule

FORMULE

sont les suivantes:

15

R^3, R^{3a}, R^4 et R^{4a} sont choisis dans le groupe consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, benzyle et acétyle;

R, R^a et R^b sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, -OH, halogéno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alcoxy et -W-R³⁰, dans lequel W est -O-C(O)- ou -O-C(O)-NR³¹, R³¹ est H et R³⁰ est (C₁-C₆)alkyle, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxy-(C₁-C₆)alkyle, T, T-(C₁-C₆)alkyle, ou T ou T-(C₁-C₆)alkyle dans lesquels T est substitué par un ou deux groupes halogéno ou (C₁-C₆)alkyle.

20

Les substituants R³⁰ préférés sont les 2-fluorophényle, 2,4-difluoro-phényle, 2,6-dichlorophényle, 2-méthylphényle, 2-thiénylméthyle, 2-méthoxy-carbonyléthyle, thiazol-2-yl-méthyl, 2-furyle, 2-méthoxycarbonylbutyle et phényle. Les combinaisons préférées de R, R^a et R^b sont les suivantes: 1) R, R^a et R^b sont indépendamment -OH ou -O-C(O)-NH-R³⁰, en particulier dans lesquels R^a est -OH et R et R^b sont -O-C(O)-NH-R³⁰ et R³⁰ est choisi parmi les substituants préférés identifiés ci-dessus, ou dans

25

lesquels R et R^a sont -OH et R^b est -O-C(O)-NH-R³⁰ dans lequel R³⁰ est le 2-fluorophényle, 2,4-difluoro-phényle, 2,6-dichlorophényle; 2) R^a est -OH, halogéno, azido ou (C₁-C₆)-alcoxy(C₁-C₆)alcoxy, R^b est H, halogéno, azido ou (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)-alcoxy, et R est -O-C(O)-NH-R³⁰, en particulier les composés dans lesquels R^a est -OH, R^b est H et R³⁰ est le 2-fluorophényle; 3) R, R^a et R^b sont indépendamment -OH ou -O-C(O)-R³⁰ et R³⁰ est un (C₁-C₆)alkyle, T ou T substitué par un ou deux groupes halogéno ou (C₁-C₆)alkyle, en particulier des composés dans lesquels R est -OH et R^a et R^b sont -O-C(O)-R³⁰ dans lequel R³⁰ est le 2-furyle; et 4) R, R^a et R^b sont indépendamment -OH ou halogéno. Trois classes additionnelles préférées sont les composés tels que ceux dans lesquels l'oxy anomérique C¹ est en bêta, dans lesquels l'oxy anomérique C² est en bêta, et dans lesquels le groupe R est en alpha.

R¹ est de préférence choisi parmi:

15

FORMULES

et

dans lesquelles Ac est l'acétyle et Ph est le phényle.

20


Ainsi, un composé préféré selon la présente invention est représenté par la formule II:

FORMULE

25

II

dans laquelle R¹ tel que est défini ci-dessus.



Un composé davantage préféré est celui représenté par la formule III:

FORMULE

III

5

La présente invention concerne également la méthode d'utilisation d'une 2-azetidinone substituée par un sucre, en particulier celle représentée par la formule I, pour traiter ou prévenir l'athérosclérose ou abaisser les taux de cholestérol plasmatique comprenant l'administration à un mammifère nécessitant un tel traitement, **prévenant**
10 **ou réduisant (1)** une quantité efficace d'un composé de formule I.

Dans un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une 2-azetidinone substituée par un sucre, en particulier celle de formule I, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne également une méthode de réduction du taux
15 hépatique des esters de cholestérol, une méthode de réduction des taux de cholestérol plasmatique et une méthode pour traiter ou prévenir l'athérosclérose, comprenant l'administration à un mammifère nécessitant un tel traitement d'une quantité efficace d'une combinaison d'une 2-azetidinone substituée par un sucre, selon la présente invention, en particulier celle de formule I, et d'un inhibiteur de la biosynthèse du
20 cholestérol. C'est à dire que la présente invention concerne l'utilisation d'une 2-azetidinone substituée par un sucre en combinaison avec un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol (et, de manière similaire, l'utilisation d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol en combinaison avec une 2-azetidinone substituée par un sucre) pour traiter ou prévenir l'athérosclérose ou pour faire baisser les taux de cholestérol plasmatique.

25

(1) NdT : la traduction de ces termes est conforme à l'anglais mais le sens est à contrôler

Dans encore un autre aspect, la présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'une combinaison d'une 2-azetidinone substituée par un sucre et d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol et
5 d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Dans un dernier aspect, la présente invention concerne un kit comprenant dans un contenant une quantité efficace d'une 2-azetidinone substituée par un sucre dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, et dans un contenant séparé, une quantité efficace d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10

DESCRIPTION DETAILLEE

Tel qu'il est utilisé ici, le terme "alkyle" ou "alkyle inférieur" désigne des chaînes alkyle linéaires ou ramifiées ayant 1 à 6 atomes de carbone et "alcoxy" désigne de manière similaire des groupes alcoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone.


15 "Alkényle" désigne des chaînes carbonées linéaires ou ramifiées ayant une ou plusieurs doubles liaisons dans la chaîne, conjuguées ou non conjuguées. De manière similaire, "alkynyle" désigne des chaînes carbonées linéaires ou ramifiées ayant une ou plusieurs triples liaisons dans la chaîne. Lorsqu'une chaîne alkyle, alkényle ou alkynyle joint deux autres variables et est ainsi bivalente, les termes alkylène, alkénylène et
20 alkynylène sont utilisés.

"Cycloalkyle" désigne un cycle carboné saturé ayant de 3 à 6 atomes de carbone, tandis que "cycloalkylène" désigne un cycle correspondant bivalent, dans lequel les points d'attachement à d'autres groupes incluent tous les isomères de position.

"Halogéno" désigne les radicaux fluoro, chloro, bromo ou iodo.

25 "Aryle" désigne les phényle, naphtyle, indényle, tétrahydronaphtyle ou indanyle.

"Phénylène" désigne un groupe phényle bivalent incluant la substitution en




ortho, méta et para.

"Acide aminé" désigne des acides aminés naturels et synthétiques et inclue sans y être limité, l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine, la glycine, la leucine, la sérine et la valine.

- 5 R²⁴-benzyle et R²⁴-benzyloxy désignent des radicaux benzyle qui sont substitués sur le cycle phényle.

Les indications ci-dessus, dans lesquelles, par exemple, R¹⁹, R²⁰ et R²⁵ sont dits être indépendamment choisis dans un groupe de substituants, signifient que R¹⁹, R²⁰ et R²⁵ sont choisis indépendamment, mais également que lorsque une variable R¹⁹, R²⁰ ou
10 R²⁵ apparaît plus d'une fois dans une molécule, ces occurrences sont choisies indépendamment (par exemple si R¹⁰ est -OR¹⁹ dans lequel R¹⁹ est l'hydrogène, R¹¹ peut être -OR¹⁹ dans lequel R¹⁹ est un alkyle inférieur). Les spécialistes de la technique reconnaîtront que la taille et la nature du ou des substituant(s) affectent le nombre de substituants qui peuvent être présents.


- 15 Les composés selon la présente invention ont au moins un atome de carbone asymétrique et en conséquence tous les isomères, incluant les diastéréoisomères et les isomères rotationnels sont considérés comme faisant partie de la présente invention. La présente invention inclue les stéréoisomères α et β sous forme optiquement pure et en mélange, incluant les mélanges racémiques. Les isomères peuvent être préparés en
20 utilisant des techniques conventionnelles, soit en faisant réagir des matières premières optiquement pures ou optiquement enrichies ou en séparant les isomères d'un composé de formule I.

- Les composés selon la présente invention avec un groupe amino peuvent former des sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides organiques et inorganiques.
25 Les exemples d'acides organiques et inorganiques appropriés pour la formation de sel sont les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, citrique, oxalique, malonique, salicylique, malique, fumarique, succinique, ascorbique, maléique,
- 

méthanesulfonique et autres acides carboxyliques organiques et inorganiques bien connus des spécialistes de la technique. Le sel est préparé en mettant en contact la forme basique libre avec une quantité suffisante de l'acide souhaité pour produire un sel. La forme basique libre peut être régénérée en traitant le sel avec une solution
5 basique aqueuse diluée appropriée telle que du bicarbonate de sodium aqueux. La forme basique libre diffère de sa forme sel respective par rapport à certaines propriétés physiques, telles que la solubilité dans les solvants polaires, mais le sel est par ailleurs équivalent à ses formes basiques libres respectives pour les applications selon la présente invention.

10 Certains composés selon la présente invention sont des acides (par exemple les composés qui possèdent un groupe carboxyle). Ces composés forment des sels pharmaceutiquement acceptables avec les bases inorganiques et organiques. Les exemples de ces sels sont les sels de sodium, potassium, calcium, aluminium, or et argent. Sont également inclus les sels formés avec les amines pharmaceutiquement
15 acceptables telles que l'ammoniaque, les alkylamines, les hydroxyalkylamines, la N-méthylglucamine et analogues.

Les inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol pour l'utilisation en combinaison avec les composés selon la présente invention incluent les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase tels que la lovastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la
20 simvastatine, l'atorvastatine, la NK-104 (itavastatine) et ZD4522; les inhibiteurs de la HMG CoA synthétase, par exemple L-659,699 (acide (E,E-11-[3'R-(hydroxy-méthyl)-4'-oxo-2'R-oxetanyl]-3,5,7R-triméthyl-2,4-undécadiénoïque); les inhibiteurs de la synthèse du squalène, par exemple la squalostatine 1; et les inhibiteurs de la squalène époxydase, par exemple, NB-598 ((E)-N-éthyl-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-3-
25 [(3,3'-bithiophen-5-yl)méthoxy]benzène-méthanamine chlorhydrate). Les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase préférés sont la lovastatine, la pravastatine, la fluvastatine, l'atorvastatine et la simvastatine. L'inhibiteur simvastatine de l'HMG CoA réductase est



le plus préféré.

Les parties 2-azetidione abaissant le cholestérol, des composés de formule I peuvent être préparées par des méthodes connues.

5 Les sucres et leurs dérivés tels que définis par R^1 les substituants définis ci-dessus, sont connus dans l'art ou sont faciles à préparer par les méthodes connues.

De préférence, les réactions décrites ci-dessus impliquent un dérivé de sucre dans lequel les groupes hydroxy non réactifs sont protégés par des groupes protecteurs appropriés tels que ceux définis ci-dessus pour R^2 , R^3 , R^{3a} , R^4 , R^{4a} , R^5 et R^7 autres que l'hydrogène, de préférence des alkyles inférieurs, acétyle ou benzyle, lesquels groupes
10 peuvent être retirés après la réaction pour fournir le sucre conjugué. Lorsque la position 1 et 4 des chaînes latérales de la 2-azetidione inclue des groupes substituants qui sont réactifs dans les conditions utilisées, lesdits groupes réactifs sont protégés par des groupes protecteurs appropriés avant la réaction avec le sucre ou son dérivé, et les groupes protecteurs sont ensuite retirés. En fonction de la nature des groupes
15 protecteurs, les groupes protecteurs de la partie sucre et sur la position 1 et 4 des chaînes latérales de l'azetidione peuvent être retirés les uns après les autres ou simultanément.

Les groupes réactifs non impliqués dans les processus ci-dessus peuvent être protégés pendant les réactions avec des groupes protecteurs conventionnels qui peuvent
20 être retirés par des procédés standards après la réaction. Le tableau 1 suivant montre certains groupes protecteurs typiques.




Tableau 1

Groupe à protéger	Groupe à protéger et groupe protecteur
FORMULES	FORMULES ou

Comparés aux agents 2-azetidinone abaissant le cholestérol qui ne sont pas substitués par des sucres, les composés selon la présente invention présentent certains avantages pharmacologiques et physiques. Les composés sont absorbés à une vitesse inférieure, donnent des taux plasmatiques inférieurs et des taux intestinaux supérieurs. Les tests antérieurs indiquaient l'intestin comme étant le site d'action probable des composés 2-azetidinone dépourvus d'un substituant sucre. Se reporter à van Heek, M. et al, "In vivo mechanism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor (SCH 58235) through the identification of the active metabolites of SCH 48461," J. Pharmacol Exp. Ther., 283 (1997), pages 157-163, et van Heek M. et al, "Comparison of the activity and deposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH 58235, and its glucuronide," Br. J. Pharmacol., 129 (2001) pages 1748-1754. Les composés revendiqués ici, qui sont excrétés dans la bile, fournissent un apport efficace du composé au site souhaité tout en minimisant l'exposition systémique, diminuant ainsi les problèmes de toxicité potentielle.

En plus de l'aspect composant, la présente invention concerne également une méthode pour faire baisser les taux de cholestérol plasmatique, laquelle méthode comprend l'administration à un mammifère nécessitant un tel traitement, d'une quantité efficace d'un composé de formule I selon la présente invention. Le composé est de préférence administré dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable convenant

pour l'administration par voie orale.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I selon la présente invention et un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Les composés de formule I peuvent être administrés
5 sous n'importe quelle forme orale conventionnelle telle que gélules, comprimés, poudres, cachets, suspension ou solutions. Les formulations et les compositions pharmaceutiques peuvent être préparées en utilisant des excipients conventionnels et des additifs pharmaceutiquement acceptables et des techniques conventionnelles. Ces excipients et additifs pharmaceutiquement acceptables incluent des remplisseurs
10 compatibles non toxiques, des liants, désintégrants, tampons, agents conservateurs, anti-oxydants, lubrifiants, parfums, épaississants, agents de coloration, émulsifiants et analogues.

La quantité efficace d'un composé de formule I est de l'ordre d'environ 0,001 à environ 30 mg/kg de poids corporel par jour, de préférence d'environ 0,001 à environ 1
15 mg/kg en doses uniques ou fractionnées. Pour un poids corporel moyen de 70 kg, la quantité efficace est donc d'environ 0,1 à environ 100 mg de médicament par jour, administrée en un dose unique ou en 2-4 doses fractionnées. La dose exacte, cependant, est déterminée par le médecin traitant et est dépendante de la puissance du composé administré, de l'âge, du poids, de l'état et de la réponse du patient.


20 Pour les combinaisons selon la présente invention dans lesquelles l'azetidinone substituée est administrée en combinaison avec un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol, la dose quotidienne typique d'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est de 0,1 à 80 mg/kg de poids de mammifère par jour administrée en doses uniques ou fractionnées, habituellement une ou deux fois par jour: par exemple, pour les
25 inhibiteurs de la HMG CoA réductase, environ 10 à environ 40 mg par dose sont administrés 1 à 2 fois par jour, donnant une dose quotidienne totale d'environ 10 à 80 mg par jour, et pour les autres inhibiteurs de la biosynthèse du cholestérol, environ 1 à

1000 mg par dose sont administrés 1 à 2 fois par jour, donnant une dose totale
quotidienne d'environ 1 mg à environ 2 g par jour. La dose exacte d'un quelconque
composant de la combinaison à administrer est déterminée par le médecin traitant et est
dépendante de la puissance du composé administré, de l'âge, du poids, de l'état et de la
5 réponse du patient.

Lorsque les composants d'une combinaison sont administrés séparément, le
nombre de doses de chaque composant administré par jour peut ne pas nécessairement
être le même, par exemple lorsqu'un composant peut avoir une durée d'activité
supérieure et va donc nécessiter d'être administré moins fréquemment.

10 Etant donné que la présente invention concerne la réduction des taux de
cholestérol plasmatique par traitement avec une combinaison d'ingrédients actifs dans
laquelle lesdits ingrédients actifs peuvent être administrés séparément, la présente
invention concerne également la combinaison de compositions pharmaceutiques
séparées sous forme de trousse. C'est à dire qu'un kit est envisagé dans lequel deux
15 unités séparées sont combinées: une composition pharmaceutique inhibitrice de la
biosynthèse du cholestérol et une composition pharmaceutique 2-azetidione substituée
par un sucre, inhibitrice de l'absorption. La trousse inclura de préférence des
instructions pour l'administration des composants séparés. La forme en trousse est
particulièrement avantageuse lorsque les composants séparés doivent être administrés
20 sous différentes formes d'administration (par exemple voie orale et parentérale) ou sont
administrés à différents intervalles d'administration.

Nous avons observé que les composés selon la présente invention abaissent les
taux des lipides plasmatiques et les taux hépatiques d'esters du cholestérol. Les
composés selon la présente invention se sont avérés inhiber l'absorption intestinale du
25 cholestérol et réduire significativement la formation des esters cholestéryliques
hépatiques dans les modèles animaux. Ainsi, les composés selon la présente invention
sont des agents hypocholestérolémians en vertu de leur capacité à inhiber



l'estérification et/ou l'absorption intestinale du cholestérol; ils sont donc utiles dans le traitement et la prévention de l'athérosclérose chez les mammifères, en particulier chez l'homme.

Les composés 6A et l'exemple 1 ci-dessous décrits dans les brevets américains Nos 5,767,115 et 5,756,470 respectivement, présentent une activité pharmacologique en tant qu'agents hypocholestérolémiant.

Exemple 1

L'activité in vivo (voir tableau 1 ci-dessous) des composés 6A et de l'exemple 1 ci-dessus, peuvent être déterminés par le procédé suivant.

Essai in vivo d'agents hypolipidémiant en utilisant le hamster hyperlipidémique

Les hamsters sont séparés en groupes de six et reçoivent un régime contrôlé en cholestérol (Purina Chow #5001 contenant 0,5% de cholestérol) pendant sept jours. La consommation alimentaire est contrôlée pour déterminer l'exposition au cholestérol alimentaire en présence des composés tests. Les animaux reçoivent le composé test une fois par jour commençant avec le début du régime. L'administration s'effectue par gavage par voie orale de 0,2 ml d'huile de maïs seule (groupe témoin) ou de solution (ou suspension) de composé test dans de l'huile de maïs. Tous les animaux moribonds ou en mauvaise condition physique sont euthanasiés. Au bout de sept jours, les animaux sont anesthésiés par une injection IM de kétamine et sacrifiés par décapitation. Le sang est récupéré dans des tubes Vacutainer™ contenant de l'EDTA pour l'analyse du cholestérol et des triglycérides plasmatiques totaux et le foie était excisé pour analyser le du cholestérol libre et estérifié et les triglycérides tissulaire. Les résultats sont donnés en pourcentages de réduction du cholestérol plasmatique et des esters de cholestérol hépatiques par rapport aux taux des témoins.

Les données sont rapportées en pourcentage (par exemple pourcentage de réduction du cholestérol plasmatique et des esters de cholestérol hépatiques) par rapport au témoin, en conséquence, les nombres négatifs indiquent un effet positif de réduction du cholestérol. Les résultats de l'essai sont indiqués dans le tableau 1 ci-

5 dessous.

TABLEAU 1

	% de réduction du cholestérol plasmatique	% de réduction des esters du cholestérol	Dose mg/kg
Exemple 1	-58	-95	3
6A	-59	-95	1

L'expérience 3 décrite ci-dessous démontre que le composé de formule III et de l'exemple 1 donnent le composé 6A (tous représentés ci-dessus dans la présente) suite à l'hydrolyse par la β -glucuronidase. Les expériences Nos. 1 et 2 confirment que le composé 6A donne l'exemple 1 et le composé de formule III suite aux incubations du composé 6A avec des microsomes du tractus GI ou UGT2B7. Etant donné que le composé 6A et l'exemple 1 présentent une activité pharmacologique (tableau 1), les composés des formules I, II et III de la présente invention devraient exercer une activité pharmacologique similaire.

10

15

Expériences

1. Les incubations du composé 6A avec des microsomes de foie humain poolés (n = 10) supplémentés en uridine 5'-diphosphate-acide glucuronique (UDPGA) donnaient un composé 6A-glucuronide (temps de rétention ~ 7 minutes) compatible avec l'exemple 1 (glucuronide phénolique). Cependant, les incubations du composé 6A avec les microsomes poolés (n=4) et de deux jéjunum humains individuels supplémentés en UDPGA donnaient deux
- 20

composés 6A-glucuronides distincts (temps de rétention ~7 et ~9 minutes) compatibles avec l'exemple 1 (phénolique) et le composé III glucuronides (benzyliques), respectivement. L'analyse CL/SM montrait que les deux pics avaient un m/z de 584.

- 5 2. Le composé 6A a été incubé avec de l'ADNc recombinant 9 du commerce exprimant les UDP-glucuronosyltransférases humaines (supersomes UGT) en présence d'UDPGA (TABLEAU 2). Les supersomes UGT1A1 et UGT1A3 donnaient exclusivement l'exemple 1. Les incubations avec les supersomes UGT2B7 donnaient principalement le composé III accompagné de faibles quantités d'exemple 1.
- 10

TABLEAU 2 Criblage des isozymes UGT et formation de composé 6A-glucuronides avec 100 µM de composé 6A		
Supersomes UGT humains + UDPGA	% de conversion en exemple 1	% de conversion en composé III
UGT1A1	79,50	0
UGT1A3	73,40	0
UGT1A4	0	0,78
UGT1A6	0	0
UGT1A7	0	0
UGT1A9	0,30	0,50
UGT1A10	0	0
UGT2B7	0,50	6,16
UGT2B15	6,06	0
Contrôle insecte	0	0

3. L'hydrolyse par la β -glucuronidase du mélange de l'exemple 1 et du composé III (composé 6A-glucuronides benzyliques) obtenu des microsomes de jéjunum (5, 10, 20, 30 et 180 minutes, TABLEAU 3) démontre que l'exemple 1 était hydrolysé à une vitesse plus élevée que le composé III. Après l'hydrolyse pendant 18 heures, les deux pics ont été hydrolysés pour former un pic de
- 15

exprimant l'ADNc recombinant humain supplémentés avec de l'UDPGA (2 mM) dans 60 ml de tampon Tris pH 7,4. L'incubation a été effectuée pendant 2 heures à 37°C puis il était procédé à une extraction en phase solide (EPS). L'élution du méthanol de l'EPS était séchée et le composé III était encore purifié de la manière décrite ci-dessous.

5

Isolement du composé III pour l'analyse CL/RMN

Le composé III a été isolé en utilisant une HPLC préparative avec récupération des fractions. Le résidu sec de l'élution du méthanol de l'EPS a été reconstitué dans environ 3 mL de CH₃OH et centrifugé (16.000 g) pour éliminer le précipité solide. Le méthanol a été évaporé et le résidu redissous dans environ 2 mL de CH₃OH:DMSO (20:80, v:v). La colonne d'HPLC préparative (Inertsil C8, 250 x 20 mm) donnait un temps de rétention d'environ 15,0 et 20,6 minutes pour l'exemple I et le composé III, respectivement. Le composé III a été isolé en utilisant des injections de 200 µl (10 au total) sur la colonne préparative en récupérant des fractions de 0,5 minutes. Le composé III s'éluit dans les fractions numérotées 37 (18,5 minutes) à 44 (22,0 minutes) pour chaque injection. Ces fractions qui étaient dans le temps de rétention observé pour le composé III ont été analysées par CL-SM/SM. Les fractions (18,5 – 22 minutes) ont été combinées et séchées.

20

Détermination de la structure du composé III par CL/RMN

La CL/RMN a été réalisée en utilisant des phases mobiles d'acétate d'ammonium-*d*₃ à 20 mM (pH 7,0) et d'acétonitrile. Le gradient HPLC était de 30% d'acétonitrile pendant 10 minutes, puis porté à 40% pendant 20 minutes. Le métabolite s'éluit à environ 10 minutes. La CL-RMN a été effectuée en mode stop-flow sur l'apex du pic de métabolite. Les spectres de corrélation 1D proton et 2D proton-proton étaient enregistrés sur un spectromètre RMN Varian 600 MHz à 20°C. Les données RMN correspondantes étaient obtenues sur des composés 6A standards synthétiques et

exemple 1 (composé 6A-glucuronide phénolique). En se basant sur les données RMN de l'exemple et la comparaison avec ceux des standards, l'attribution de proton pour ce métabolite (MW 585) a été effectuée. La structure de ce métabolite a été identifiée comme étant le composé 6A-glucuronide-benzylique (composé III).

5

10

15

20

25

Revendications

1. Composé représenté par la formule structurale I

FORMULE

5

I

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans lequel

R^{26} est choisi dans le groupe consistant en :

- a) OH ;
b) OCH₃ ;
10 c) fluor et
d) chlore.

R^1 est choisi dans le groupe consistant en

FORMULES

15 H,

-SO₃H; acides aminés naturels et synthétiques.

R, R^a et R^b sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, -OH,
20 halogéno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alcoxy ou -W-R³⁰;

W est choisi indépendamment dans le groupe consistant en

-NH-C(O)-, -O-C(O)-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -NH-C(O)-N(R³¹)- et
-O-C(S)-N(R³¹)-;

-R² et R⁶ sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H,

25 (C₁-C₆)alkyle, aryle, et aryle(C₁-C₆)alkyle;

R³, R⁴, R⁵, R⁷, R^{3a} et R^{4a} sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H,
(C₁-C₆)alkyle, aryl(C₁-C₆)alkyle, -C(O)(C₁-C₆)alkyle et -C(O)aryle;

R³⁰ est choisi indépendamment dans le groupe consistant en
 R³²-substitué-T, R³²-substitué-T-(C₁-C₆)alkyle, R³²-substitué-(C₂-C₄)alkényle,
 R³²-substitué-(C₁-C₆)alkyle, R³²-substitué-(C₃-C₇)cycloalkyle et R³²-substitué-(C₃-
 C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle;

5 R³¹ est choisi indépendamment dans le groupe consistant en H et (C₁-C₄)alkyle;
 T est choisi indépendamment dans le groupe consistant en phényle, furyle, thiényle,
 pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, bezothiazolyle,
 thiadiazolyle, pyrazolyle, imidazolyle et pyridyle;

R³² est choisi indépendamment dans les 1-3 substituants indépendamment choisis dans
 10 le groupe consistant en H, halogéno, (C₁-C₄)alkyle, -OH, phénoxy, -CF₃, NO₂, (C₁-
 C₄)alcoxy, méthylènedioxy, oxo, (C₁-C₄)alkylsulfanyle, (C₁-C₄)alkylsulfinyle, (C₁-
 C₄)alkylsulfonyle, -N(CH₃)₂, -C(O)-NH(C₁-C₄)alkyle, -C(O)-N((C₁-C₄)alkyle)₂, -C(O)-
 (C₁-C₄)alkyle, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxy et pyrrolidinylcarbonyle; ou R³² est une liaison
 covalente et R³¹, l'azote auquel il est attaché et R³² forme un groupe pyrrolidinyle,
 15 pipéridinyle, N-méthyl-pipérazinyle, indolinyle ou morpholinyle, ou un groupe (C₁-
 C₄)alcoxycarbonyl-substitué pyrrolidinyle, pipéridinyle, N-méthylpipérazinyle,
 indolinyle ou morpholinyle;

Ar¹ est un aryle ou un aryle R¹⁰-substitué;

Ar² est un aryle ou un aryle R¹¹-substitué;

20 Q est -(CH₂)_q-, dans lequel q est 2-6, ou, avec le carbone de cycle en position-3 de
 l'azétidinone forme le groupe spiro

FORMULE

R¹² est

25 | | | | | | |
 , -CH-, -C(C₁-C₆ alkyle)-, -CF-, -C(OH)-, -C(C₆H₄-R²³)-, -N-, ou -⁺NO⁻;
 |

R^{13} et R^{14} sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en $-CH_2-$, $-CH(C_1-C_6 \text{ alkyle})-$, $-C(\text{di-}(C_1-C_6)\text{alkyle})-$, $-CH=CH-$ et $-C(C_1-C_6 \text{ alkyle})=CH-$; ou R^{12} ensemble avec un R^{13} adjacent, ou R^{12} ensemble avec un R^{14} adjacent forment un groupe $-CH=CH-$ ou $-CH=C(C_1-C_6 \text{ alkyle})-$;

5 a et b sont indépendamment 0, 1, 2 ou 3, pourvu que les deux ne soient pas zéro; pourvu que lorsque R^{13} est $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6 \text{ alkyle})=CH-$, a est 1; pourvu que lorsque R^{14} est $-CH=CH-$ ou $-C(C_1-C_6 \text{ alkyle})=CH-$, b est 1; pourvu que lorsque a est 2 ou 3, le R^{13} peut être identique ou différent; et pourvu que lorsque b est 2 ou 3, le R^{14} peut être identique ou différent;

10 R^{10} et R^{11} sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en 1-3 substituants indépendamment choisis dans le groupe consistant en

(C_1-C_6) alkyle, $-OR^{19}$, $-O(CO)R^{19}$, $-O(CO)OR^{21}$, $-O(CH_2)_{1-5}OR^{19}$, $-O(CO)NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-NR^{19}(CO)R^{20}$, $-NR^{19}(CO)OR^{21}$, $NR^{19}(CO)NR^{20}R^{25}$, $-NR^{19}SO_2R^{21}$, $-COOR^{19}$, $-CONR^{19}R^{20}$, $-COR^{19}$, $SO_2NR^{19}R^{20}$, $S(O)_{0-2}R^{21}$, $-O(CH_2)_{1-10}COOR^{19}$, $-O(CH_2)_{1-10}CONR^{19}R^{20}$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylène})-COOR^{19}$, $CH=CH-COOR^{19}$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$ et

15 halogène;

Ar^1 peut également être un pyridyle, isoxazolyle, furanyle, pyrrolyle, thiényle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle ou pyridazinyle;

R^{19} et R^{20} sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, $(C_1$

20 $C_6)$ alkyle, aryle et aryl-substitué (C_1-C_6) alkyle;

R^{21} est un (C_1-C_6) alkyle, aryle ou aryle R^{24} -substitué;

R^{22} est H, (C_1-C_6) alkyle, aryle (C_1-C_6) alkyle, $-C(O)R^{19}$ ou $-COOR^{19}$;

R^{23} et R^{24} sont indépendamment 1-3 groupes choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, $-COOH$, NO_2 , $-NR^{19}R^{20}$, $-OH$ et

25 halogéno; et

R^{25} est H, $-OH$ ou (C_1-C_6) alcoxy.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel Ar^1 est un phényle ou un phényle R^{10} -substitué et Ar^2 est un phényle ou un R^{11} -phényle.

3. Composé selon la revendication 2, dans lequel R^{10} est un halogéno et R^{11} est un alcoxy inférieur ou un halogéno.

5 4. Composé selon la revendication 1, dans lequel R^1 est choisi dans le groupe consistant en :

FORMULES

10

et

dans lequel:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et R^7 sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C_1-C_6) alkyle, benzyle et acétyle.

15 5. Composé selon la revendication 1, dans lequel R^1 est choisi parmi:


FORMULE

dans lequel:

20 R^3 , R^{3a} , R^4 et R^{4a} sont choisis dans le groupe consistant en H, (C_1-C_6) alkyle, benzyle et acétyle:

R , R^a et R^b sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, -OH, halogéno, -NH₂, azido, (C_1-C_6) alcoxy, (C_1-C_6) alcoxy et $-W-R^{30}$, dans lequel W est un -O-C(O)- ou -O-C(O)-NR³¹-, R^{31} est H et R^{30} est un (C_1-C_6) alkyle, -C(O)-(C₁-

25 C₄)alcoxy-(C₁-C₆)alkyle, T, T-(C₁-C₆)alkyle, ou T ou T-(C₁-C₆)alkyle dans lequel T est substitué par un ou deux groupes halogéno ou (C_1-C_6) alkyle.

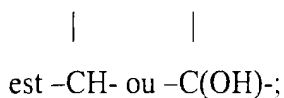


6. Composé selon la revendication 5, dans lequel R^{30} est le 2-fluorophényle, 2,4-difluorophényle, 2-méthylphényle, 2-thiénylméthyle, 2-méthoxycarbonyl-éthyle, thiazol-2-yl-méthyle, 2-méthoxycarbonylbutyle ou phényle, ou W est -O-C(O)- et R^{30} est un (C₁-C₆)alkyle, T, ou T substitué par un ou deux groupes halogéno ou (C₁-C₆)alkyle.

7. Composé selon la revendication 1 dans lequel:
 Ar^1 est un phényle ou un phényle R^{10} -substitué;
 Ar^2 est un phényle ou un R^{11} -phényle;
 R^{10} est un halogéno;
 R^{11} est un alcoxy inférieur ou un halogéno;
Q est -(CH₂)_q-, dans lequel q est 2-6; ou Q, avec le carbone du cycle en position 3 de l'azétidinone forme le groupe

FORMULE

15 dans lequel R^{13} et R^{14} sont chacun l'éthylène et a et b sont chacun 1, et dans lequel R^{12}



R^1 est choisi dans le groupe consistant en

20

FORMULES

et

25 dans lequel R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 et R^7 sont choisis indépendamment dans le groupe , consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, benzyle et acétyle; ou R^1 est

FORMULE

dans lequel R^3 , R^{3a} , R^4 et R^{4a} sont choisis dans le groupe consistant en H, (C₁-
5 C₆)alkyle, benzyle et acétyle; et R, R^a et R^b sont choisis indépendamment dans le
groupe consistant en H, -OH, halogéno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)-alcoxy(C₁-C₆)-alcoxy et -
W-R³⁰, dans lequel W est -O-C(O)- ou -O-C(O)-NR³¹, R³¹ est H et R³⁰ est un (C₁-
C₆)alkyle, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxy-(C₁-C₆)alkyle, T, T-(C₁-C₆)alkyle, ou T ou T-(C₁-
10 C₆)alkyle dans lequel T est substitué par un ou deux groupes halogéno ou (C₁-

8. Composé selon la revendication 7 dans lequel R¹ est choisi dans le
groupe consistant en

FORMULES

15

et

dans lesquels R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ et R⁷ sont choisis indépendamment dans le groupe
consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, benzyle et acétyle.

20 9. Composé de formule II:

FORMULE

II

dans laquelle R¹ est choisi dans le groupe consistant en

25

H,

FORMULES

-SO₃H; acides aminés naturels et synthétiques;

- 5 et dans lesquels R², R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵, R⁶ et R⁷ sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, (C₁-C₆)alkyle, benzyle et acétyle;
- R, R^a et R^b sont choisis indépendamment dans le groupe consistant en H, -OH, halogéno, -NH₂, azido, (C₁-C₆)alcoxy(C₁-C₆)alcoxy et -W-R³⁰, dans lequel W est -O-C(O)- ou -O-C(O)-NR³¹, R³¹ est H et R³⁰ est un (C₁-C₆)alkyle, -C(O)-(C₁-C₄)alcoxy-
- 10 (C₁-C₆)alkyle, T, T-(C₁-C₆)alkyle, ou T ou T-(C₁-C₆)alkyle dans lequel T est substitué par un ou deux groupes halogéno ou (C₁-C₆)alkyle.

10. Composé de formule III:

FORMULE

15

III

11. Méthode pour abaisser les taux de cholestérol chez les mammifères nécessitant un tel traitement comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1.
- 20 12. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
13. Composition pharmaceutique pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose, ou pour faire baisser les taux de cholestérol, comprenant une quantité efficace d'une combinaison d'un composé tel que celui défini dans la revendication 1,
- 25 d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol et d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est choisi dans le groupe consistant en lovastatine, pravastatine, fluvastatine, simvastatine, atorvastatine, L-659,699, squalostatine 1, NB-598, NK-104 (itavastatine) et ZD4522.

5 15. Composition pharmaceutique selon la revendication 13, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est la simvastatine.

16. Trousse comprenant dans des contenants séparés dans un emballage unique des compositions pharmaceutiques pour l'utilisation en combinaison pour traiter ou prévenir l'athérosclérose ou pour faire baisser les taux de cholestérol qui comprend
10 dans un contenant une quantité efficace d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, et dans un second contenant, une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1 dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

17. Méthode de traitement ou de prévention de l'athérosclérose ou abaissant
15 les taux de cholestérol comprenant l'administration simultanément ou séquentiellement à un mammifère nécessitant un tel traitement, d'une quantité efficace d'une combinaison d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol et d'un composé selon la revendication 1.

18. Méthode selon la revendication 17, dans laquelle l'inhibiteur de la
20 biosynthèse du cholestérol est choisi dans le groupe consistant en lovastatine, pravastatine, fluvastatine, simvastatine, atorvastatine, L-659,699, squalostatine 1, NB-598, NK-104 (itavastatine) et ZD4522.

19. Méthode selon la revendication 17, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est la simvastatine.

25 20. Méthode abaissant les taux de cholestérol chez un mammifère nécessitant un tel traitement comprenant l'administration d'une quantité efficace du composé selon la revendication 10.

21. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace du composé selon la revendication 10 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

22. Composition pharmaceutique pour le traitement ou la prévention de l'athérosclérose, ou pour faire baisser les taux de cholestérol, comprenant une quantité efficace d'une combinaison du composé selon la revendication 10, d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol et d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

23. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est choisi dans le groupe consistant en lovastatine, pravastatine, fluvastatine, simvastatine, atorvastatine, L-659,699, squalestatine I, NB-598, NK-104 (itavastatine) et ZD4522.

24. Composition pharmaceutique selon la revendication 22, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est la simvastatine.

25. Trousse comprenant dans des contenants séparés dans un emballage unique des compositions pharmaceutiques pour l'utilisation en combinaison pour traiter ou prévenir l'athérosclérose ou pour faire baisser les taux de cholestérol qui comprend dans un contenant une quantité efficace d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, et dans un second contenant, une quantité efficace du composé selon la revendication 10 dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

26. Méthode de traitement ou de prévention de l'athérosclérose ou abaissant les taux de cholestérol, comprenant simultanément ou séquentiellement l'administration à un mammifère nécessitant un tel traitement, d'une quantité efficace d'une combinaison d'un inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol et du composé selon la revendication 10.

27. Méthode selon la revendication 26, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est choisi dans le groupe consistant en lovastatine, pravastatine, fluvastatine, simvastatine, atorvastatine, L-659,699, squalestatine I, NB-

598, NK-104 (itavastatine) et ZD4522.

28. Méthode selon la revendication 26, dans laquelle l'inhibiteur de la biosynthèse du cholestérol est la simvastatine.

