

05



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-98784

54. **TÍTULO** Nueva difenilazetidinona con características fisiológicas mejoradas, correspondiente método de producción, medicamentos que contienen dicho compuesto y su uso.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C04D 205/08

AGIK31/397

71. **SOLICITANTE** Aventis Pharma Deutschland GmbH

DOMICILIO Frankfurt, Alemania

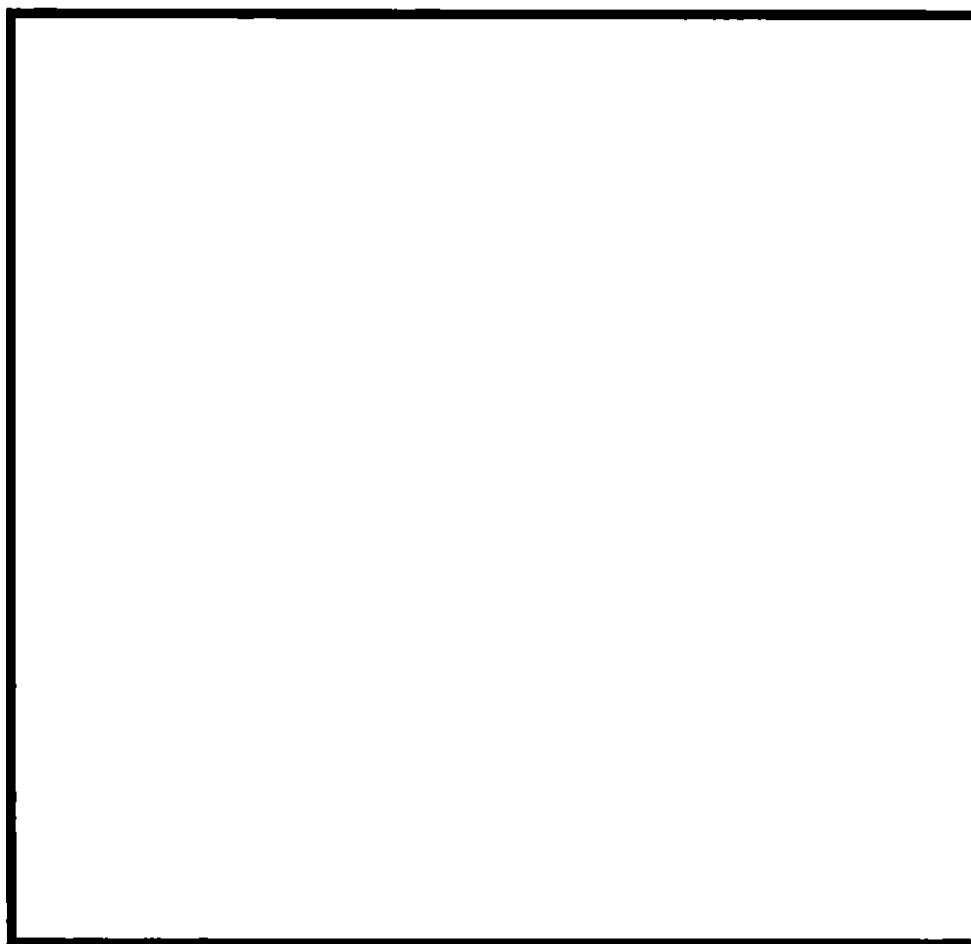
74. **APODERADO** Luis Patiño Leyva

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 29 de Septiembre de 2005

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Sustitución del poder.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. 2.930.616 Bogotá T.P. 2698

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario , ver reverso de esta página.

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
FRICK Wendelin	Schommühlstrasse 3,	65510 Hünstetten-Beuerbach, Alemania
LINDENSCHMIDT Andreas	Brahmsstrasse 4,	65812 Bad Soden, Alemania
FLOHR Stefanie	St. Galler Ring 142,	CH-4054 Basel, Suiza
HEUER Hubert	Am Sportfeld 74,	55270 Schwabenheim, Alemania
SCHAEFER Hans-Ludwig	Steingasse 7,	65239 Hochheim, Alemania
KRAMER Werner	Henry-Moisand-Strasse 19,	55130 Mainz-Laubenheim, Alemania
GALIA Eric	Wilhelm Busch Strasse 19,	60431 Frankfurt, Alemania
GLOMBIK Heiner	Am Lotzenwald 42,	65719 Hofheim, Alemania

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formato PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 05098784 00000000 Folios: 64
 Fecha (IMP): 2005-09-27 15:17:28
 Remite : 011 DIA-PATENT 379 PASZ NNCI 411 PRESENTAL
 Dependencias: 0001 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 75,173
 FECHA : SEPTIEMBRE 28 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	40240238	28/09/2005	2,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref. 57420

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

H LLMANN RESTREP

ABOGADOS LTDA.

PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS

FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

acting on behalf of and representing

Company's
Name

Aventis Pharma
Deutschland GmbH

Company's
Domicile

domiciled in
D-65926 Frankfurt am Main
Germany

hereby appoint/s

G. Hollmann Restrepo

Leave blank

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and fines as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in Frankfurt..am Main

On this 11th day of February 2000

(Dr. Markus Jacobi) Signature(s)
- Prokurist - Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Markus Jacobi y
Dr. Hans-Jürgen Fischer

obrando a nombre y representación de

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH

con domicilio en

Frankfurt am Main, Alemania

nombre(s) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en la Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308.

apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y emblemas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, emblemas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todas las pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestras) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro(amos) válido y bueno todo cuanto le(s) fuere(aren) en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, substituir y revocar substituciones, recibir notificaciones y tomar los pasos judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Frankfurt am Main
el 11 de Febrero

(Dr. Hans-Jürgen Fischer)
- Authorized Signatory -

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies: that the preceding signature(s) reading

Dr. Markus Jacobi
Dr. Hans-Jürgen Fischer

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Prokurist
Authorized Signatory

Corporation
Company's

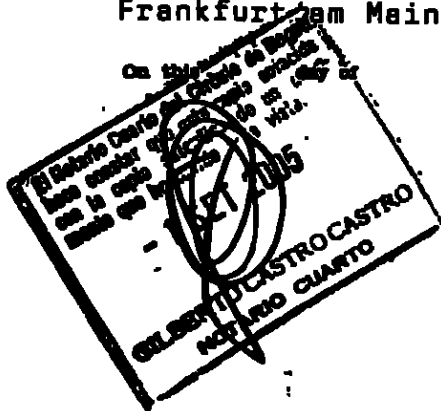
of Aventis Pharma Deutschland GmbH

that he (they) is (are) empowered to grant this power;
and that said company exists and is organized in
D-65926 Frankfurt am Main
Fed. Rep. of Germany
in accordance with the laws of

Fed. Rep. of Germany

All the foregoing facts are known to the Consul due to
his having examined the respective documents to which
he, the Consul, attests.

Signed in
Frankfurt am Main



CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascripto Consul certifica: que la(s) firma(s) que
antecede(n) y dice(n)

se(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempe-
ña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha
compañía existe y está organizada en

conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber exami-
nado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19

It is officially certified
hereby that

Die umstehenden heute vor
mir anerkannten Unterschrif-
ten der

1. Dr. Markus Jacobi, D-60385 Frankfurt am Main
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt

- personally known to me -
have signed this document.

- persönlich bekannt -
werden hiermit beglaubigt.

At the same time it is
confirmed, that the person
mentioned sub 1. according
to the Commercial Register
which has been inspected
by the Notary Public today
as Prokurist is entitled
to jointly with an other
authorized person sign for
and represent in legally
binding manner the

Gleichzeitig wird bestätigt,
daß die zu 1. genannte
Person laut Eintragung im
Handelsregister, das vom
Notar heute eingesehen
wurde, als Prokurist mit
einem anderen Zeichnungsbe-
rechtigten zeichnungs- und
vertretungsberechtigt ist
für die

Aventis Pharma Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main

and the person mentioned
sub 2. is authorized accord-
ing to the Authorization
of June 2, 1997 to act as
proxy and to represent
said company in legally
binding manner together
with an ~~other~~ authorized
person of this company.

und der zu 2. Genannte
aufgrund der vorliegenden
Handlungsvollmacht vom
2. Juni 1997 handlungsbevollmäch-
tigt und zugleich mit einem
anderen Zeichnungsberechtig-
ten der Firma. zur Ver-
tretung dieser Firma berech-
tigt ist.

Frankfurt am Main, den 11. Februar 2000


Notary Public
Notar

Kostenberechnung
Geschäftswert: DM 10.000,--
Gebühr §§ 141, 32, 45 KostO
Gebühr § 150 I KostO
16% Mehrwertsteuer

DM 20,--
DM 20,--
DM 6,40
DM 46,40


Notar



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Hans Christoph Reich
und die Echtheit des seiner festen Dienst-
stempels wird hiermit bestätigt.
Eugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vollstreckung der Amtshandlung
befähigt war.

Frankfurt am Main, den 11. 12. 1961

DER PRÄSIDENT DES LANDGERICHTS

In Vertretung



Schlitz

GILBERTO CASTRO CASTRO
NOTARIO CUARTO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962060

0139

LA SUSCRITA VICE-CONSUL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

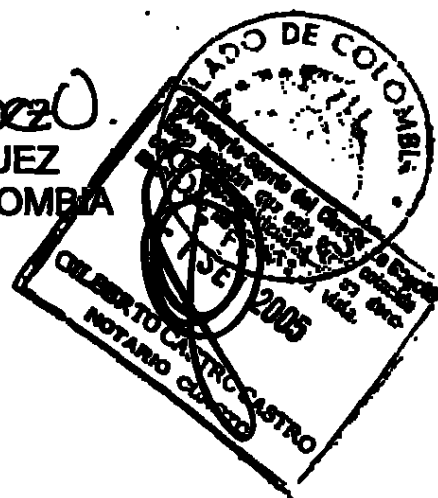
Que el señor Schlitz ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Frankfurt am Main en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Aventis Pharma Deutschland GmbH con sede en Frankfurt am Main, es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Markus Jacobi y Dr. Hans-Jürgen Fischer, quienes en su calidad de apoderados, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el señor Notario Dr. Hans Christoph Beil, son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Marzo 10, 2000


MARCELA RODRIGUEZ
VICE-CONSUL DE COLOMBIA



Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 7.00
US\$ 100.00

Handwritten marks and scribbles at the top of the page.

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAR 21, APO 20

Maya

NET TELEVISIONES
CALLE PERU 40, C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Maya
351
EL CASTRO CAST
INTERNO CUARTO

9

Traducción oficial del alemán de la autenticación y legalización de firmas del poder que AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH domiciliada en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, otorga a Gustavo Hollmann Restrepo.

Registro Notarial No. 10 para el año 2000

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, reconocidas en presencia mía como propias por:

1. Dr. Markus Jakobi, D-60385 Frankfurt am Main,
2. Dr. Hans-Jürgen Fischer, D-64297 Darmstadt,

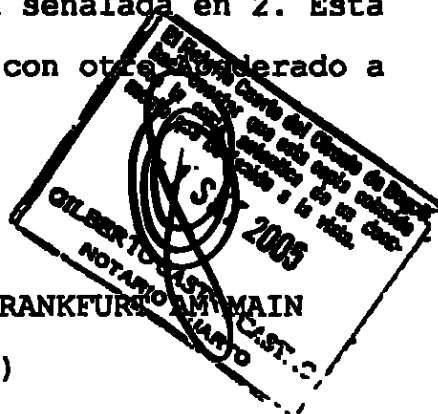
a quienes yo, el suscrito Notario, conozco personalmente.

Al mismo tiempo se confirma que, de conformidad con el correspondiente Registro Comercial revisado el día de hoy por el Notario, la persona señalada en 1. está autorizada en su calidad de Apoderado para representar conjuntamente con otro Apoderado a la compañía Aventis Pharma Deutschland GmbH domiciliada en D-65926 Frankfurt am Main,

y que, de conformidad con el poder fechado el 2 de Junio de 1997 que me ha sido presentado, la persona señalada en 2. Está autorizada para representar conjuntamente con otro Apoderado a la mencionada compañía

Frankfurt am Main, 11 de Febrero del 2000

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN
(Firma y Sello Oficial)



----- (continúa en la 2ª página) -----

Nota de gastos:

Valor del negocio = DM 10.000,--

Impuesto Artículos 141, 32, 45 Disp. Impuestos	DM 20,--
Impuesto Artículo 150 I Disposición Impuestos	DM 20,--
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	DM 6,40
Total	DM 46,40

DR. HANS CHRISTOPH BEIL, NOTARIO (firma)

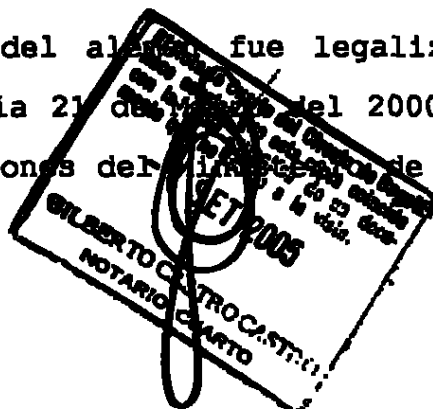
Se confirma mediante este documento la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece al Notario Dr. Hans Christoph Beil en Frankfurt am Main, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma.

Al mismo tiempo se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Frankfurt am Main, 17.2.2000

Schlitz, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 137357 el día 21 de febrero del 2000 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.



Handwritten signature: AD LF WATZKE

AD LF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

2330 MAR 23 1949

22300 MAR 23 1964
OFFICE OF LEGALIZATION
EMBASSY OF THE UNITED STATES

7/03

12/12/2011

~~SECRET~~
~~ENLERO TO CASTRO~~
~~NOTARIO CUANTO~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

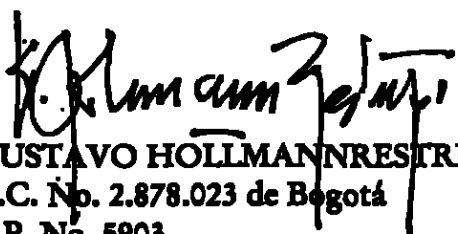
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: Poder otorgado por la sociedad AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GmbH, domiciliada en Frankfurt am Main, Alemania, a GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO el 11 de febrero de 2000, con facultades para sustituir y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, aquí incluido.

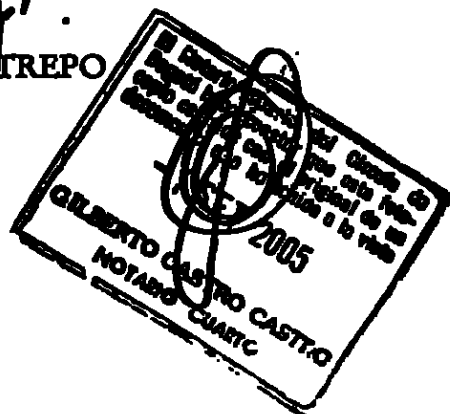
Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
 C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
 T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
 C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
 T.P. No. 2698



DILIGENCE OF PATROLMAN PERSONAL

En Bageby, N. C.

24 FEB 2004

note in

Chlorine, which is used in the manufacture of many of the products of the chemical industry, is obtained from the electrolysis of brine.

Comments

QO, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

CCD

2878023

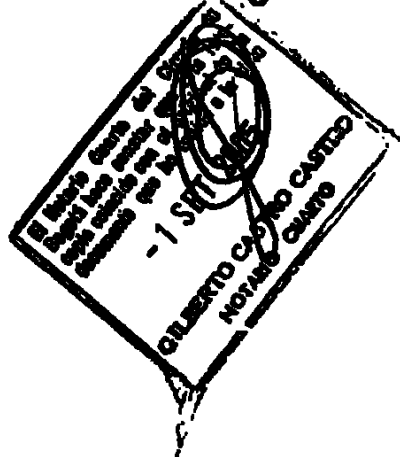
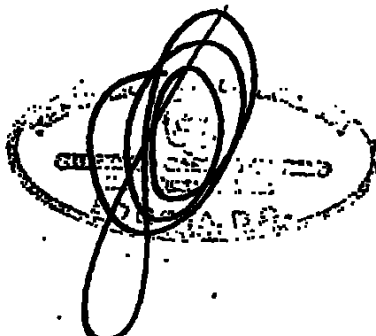
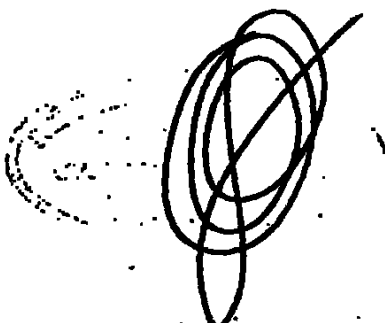
de BOGOTA TP# 5903 CSJ

Que la (x) de:

documenta re (".")

La constancia ~~1949~~

1-11-77



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087655 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 205/08,
A61K 31/397, A61P 3/06

Frankfurt (DE). GLOMBIK, Helner, Am Lotzenwald 42,
65719 Hofheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002690

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. März 2004 (16.03.2004)

(25) Erzlachungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 14 610.5 1. April 2003 (01.04.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: JAEHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22, 65929
Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3,
65510 Hünstetten-Bensbach (DE). LINDENSCHMIDT,
Andreas; Brahmsstrasse 4, 65812 Bad Soden (DE).
FLOHR, Stefanie; St. Galler Ring 142, CH-4054
Basel (CH). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, 55270
Schwabenheim (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig; Stein-
gasse 7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER, Werner;
Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim
(DE). GALIA, Eric; Wilhelm Busch Strasse 19, 60431

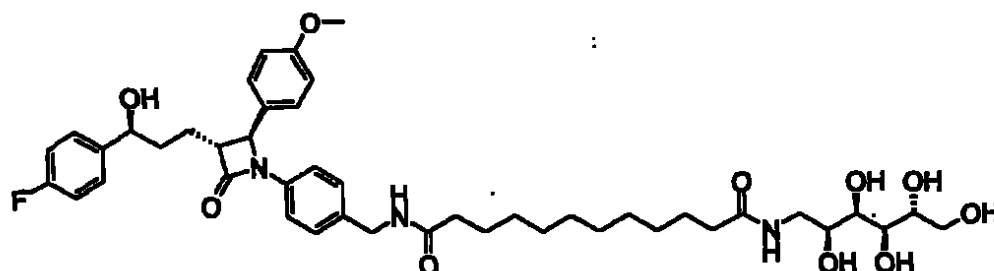
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DIPHENYL AZETIDINONE WITH IMPROVED PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS, CORRE-
SPONDING PRODUCTION METHOD, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUND AND USE OF THE LATTER

(54) Bezeichnung: NEUES DIPHENYL AZETIDINON MIT VERBESSERTEN PHYSIOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN,
VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DESSEN
VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a novel diphenyl azetidinone, to a method for its production, to medicaments containing said compound and to the use of the latter. The invention relates to the compound of general formula (I), in addition to its physiologically compatible salts. Said compound is suitable for use for example as a hypolipidaemic agent.

(57) Zusammenfassung: Ein neues Diphenylazetidinon, Verfahren zu seiner Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung. Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel (I), sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindung eignet sich z.B. als Hypolipidämiikum.

WO 2004/087655 A1

Beschreibung

Neues Diphenylazetidinon mit verbesserten physiologischen Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und dessen
5 Verwendung

Die Erfindung betrifft ein substituiertes Diphenylazetidinon, dessen physiologisch verträgliche Salze sowie physiologisch funktionelle Derivate.

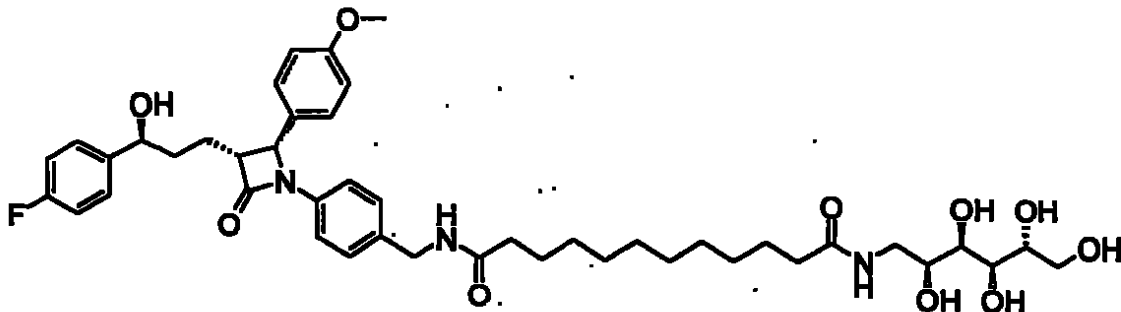
10 Es sind bereits Diphenylazetidinone sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden (WO 02/50027).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen,
15 die im Gegensatz zu den in WO 02/50027 beschriebenen Verbindungen eine deutlich verbesserte Löslichkeit im oberen Dünndarm im prä-, bzw. postprandialen Zustand aufweist. Durch die verbesserte Löslichkeit der Verbindung wird eine höhere Verfügbarkeit an gelöster Substanz am Wirkort und damit eine verbesserte Wirkung gewährleistet.

20 Um diese verbesserte Löslichkeit zu testen, wurden FaSSIF (Fasted State Simulating Intestinal Fluid) und FeSSIF (Fed State Simulating Intestinal Fluid) Medien verwendet, die die pH-/Solubilitätsverhältnisse im oberen Dünndarm im prä-, bzw. postprandialen Zustand widerspiegeln.

Der Erfindung lag weiterhin die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu
25 stellen, die im Gegensatz zu den in WO 02/50027 beschriebenen Verbindungen eine erhöhte Stabilität sowohl im sauren Bereich (Magen) als auch im schwach alkalischen Bereich (Dünndarm) aufweist. Diese Eigenschaft führt zu weniger Nebenverbindungen/Spaltprodukten, die ihrerseits unerwünschte Nebenwirkungen zeigen können. Die erhöhte Stabilität im sauren Bereich ist aber auch bei der
30 Formulierung von großem Vorteil, da keine säureresistente Kapsel/Tablette notwendig wird.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindungen der Formel I



5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

10 Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindung sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethlon-, Milch-,

15 Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

20

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher

25 Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven 5 Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindung, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer 10 erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Form. Alle polymorphen 15 Formen der erfindungsgemäßen Verbindung gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und 20 physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

25 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von 30 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,01 mg bis 100 mg

(typischerweise von 0,05 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag.

- Oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder
5. Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass
- 10 er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls
- 15 vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.
- 20 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß
- 25 Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure
- 30 und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in

- separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteter Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

- Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2003, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der

Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug

5 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden,

10 sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 15 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, 20 Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 25 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in 30 Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW

- 10 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
15 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin,

- 30 Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in

Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
5 Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
25 Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit
30 einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit

einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten

Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylhamstoff und Metformin, einem Sulphonylhamstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylhamstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

20

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558),

25 NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten (siehe z.B. EP 0656354, WO 00/15609 oder WO 02/076949), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-hamstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-

propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (siehe z.B. WO 03/15769), CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131
10 (WO 0244150) oder SSR-125180), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen
15 (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future*
20 (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), Hemmstoffen der 11 β -HSD1 (11-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ1) (siehe z.B. WO 01/90084 oder T.Barf et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45, 3813-3815), Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC; siehe z.B. WO 99/46262), Hemmstoffen der
25 Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV; siehe z.B. EP 1259246), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gomez-
30 Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

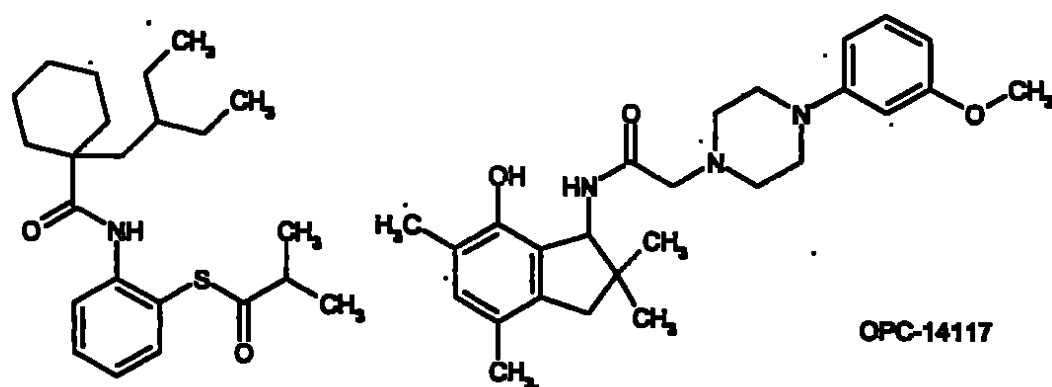
5 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

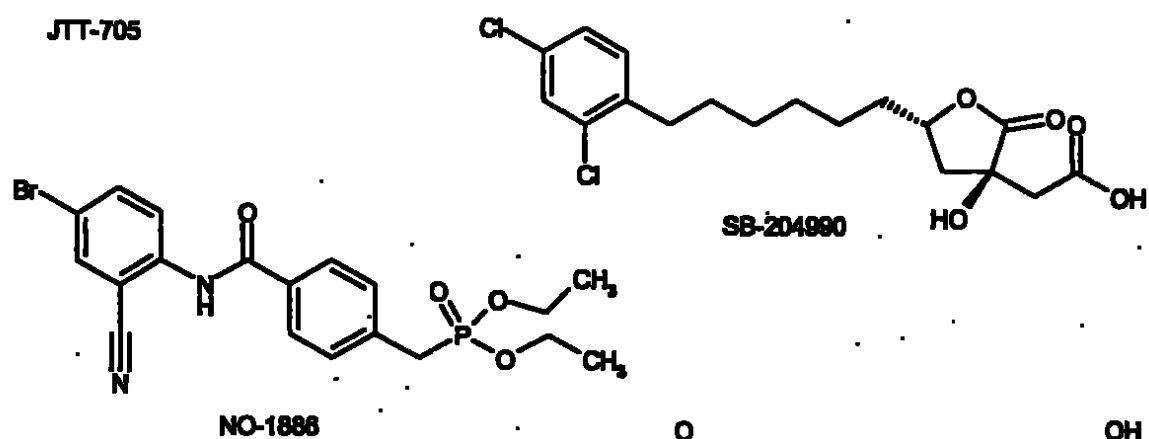
Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax®

10 (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von
15 Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

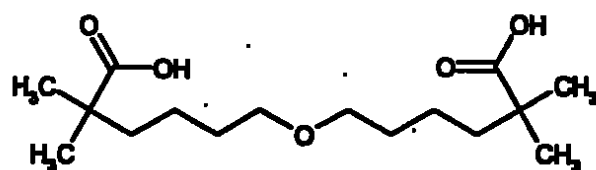
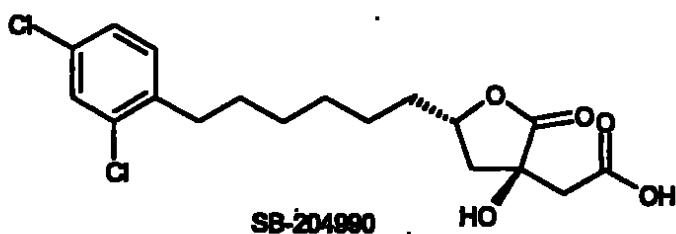
Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und
20 wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



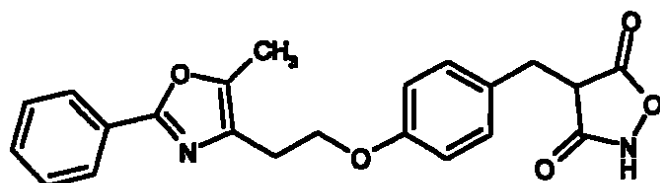
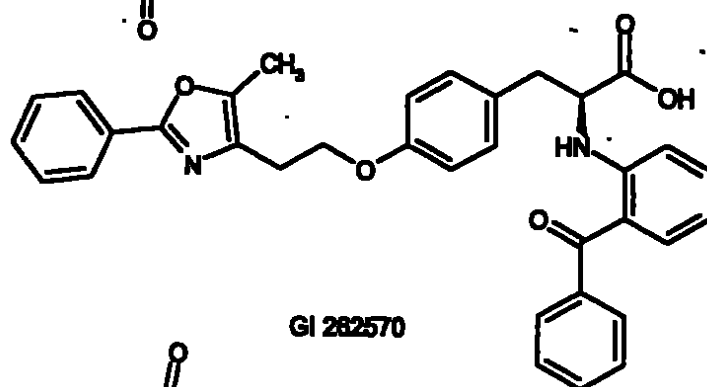
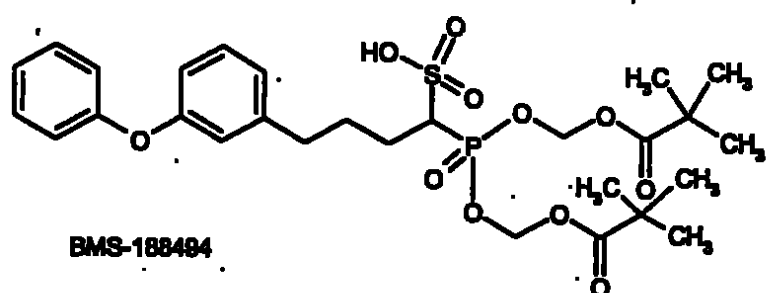
JTT-705



SB-204990



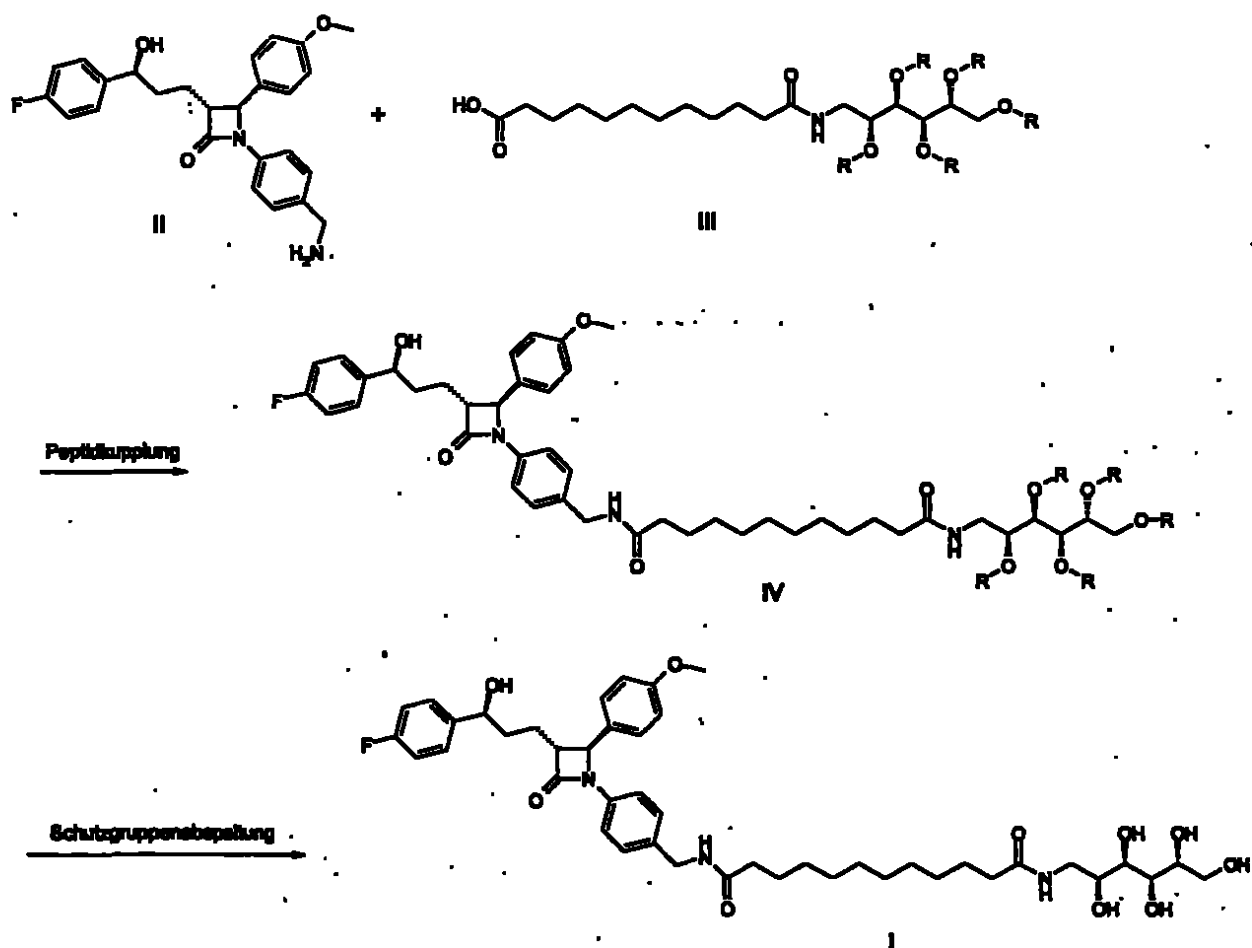
Cl-1027



JTT-501

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I.

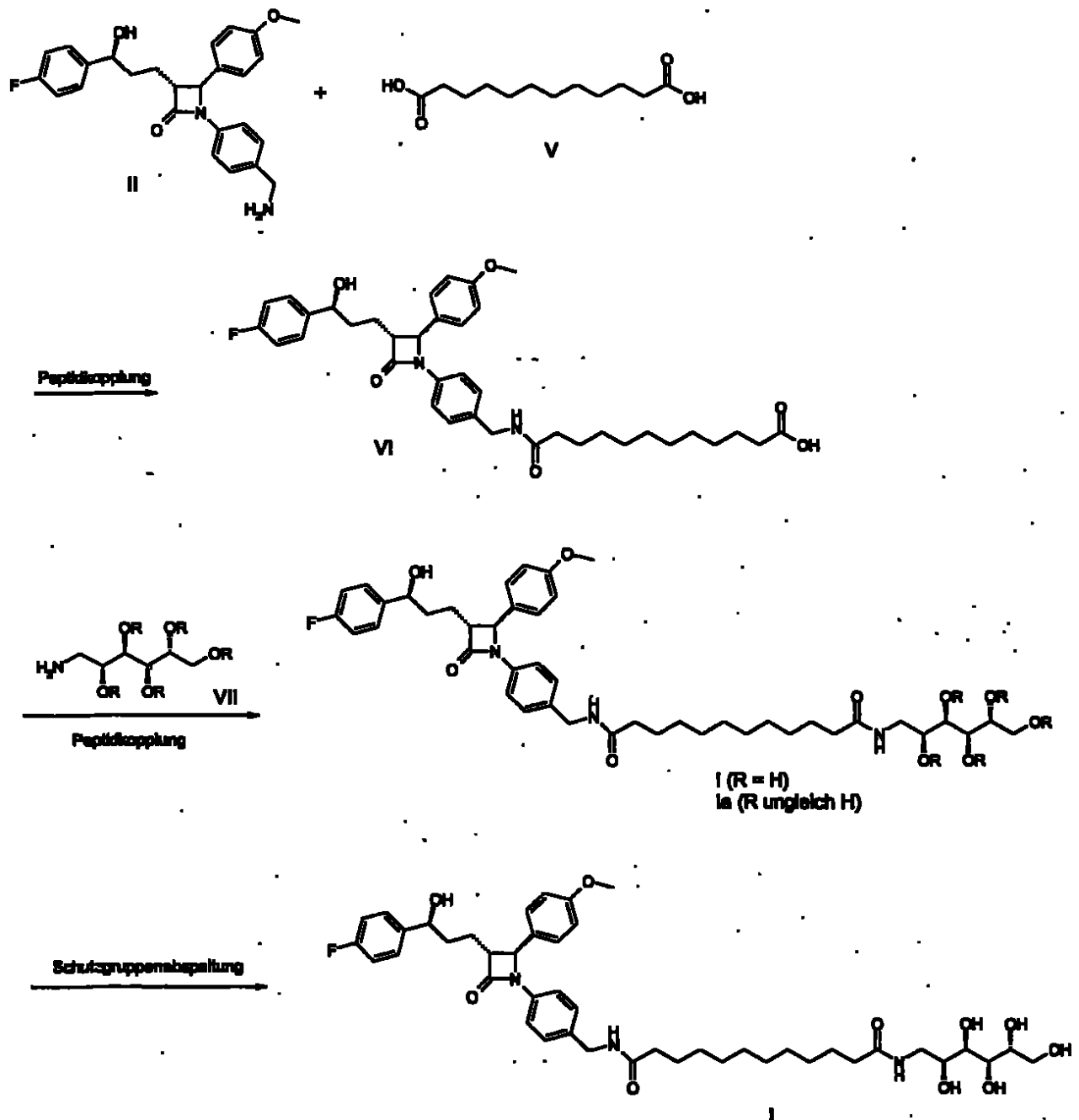
Verfahren A:



Das Verfahren A zur Herstellung der Verbindung der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man das Amin der Formel II (siehe WO 02/50027) mit dem Monoglucamid der 1,12-Dodekandicarbonsäure (Formel III), wobei die 10-Hydroxyfunktionen des Glucaminteils mit z.B. Acylgruppen, wie z.B. Acetylgruppen, oder mit Ethergruppen, wie z.B. Benzylethergruppen, geschützt sein können, im Sinne einer Peptidkupplung zu einer Verbindung der Formel IV umsetzt. Für diese Umsetzung kann z.B. mit N-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid (EDC) bei Raumtemperatur in z.B. 15 Dimethylformamid (DMF) als Lösemittel gearbeitet werden. Auch andere Peptidkupplungsreagenzien und Lösemittel oder Lösemittelgemische können

angewandt werden (siehe z.B. A. Speicher et al. In Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung (1998), 340, 581-583; Y. S. Klausner und M. Bodansky, Synthesis, (1972), 453 ff; K. Ishihara et al., J. Org. Chem., 61, 4196 (1996); M. Kunishima et al., Tetrahedron 55, 13159-13170 (1999) oder auch R. C. Larock: 5 Comprehensive Organic Transformations; VCH, New York, 1989, Seite 981 ff).

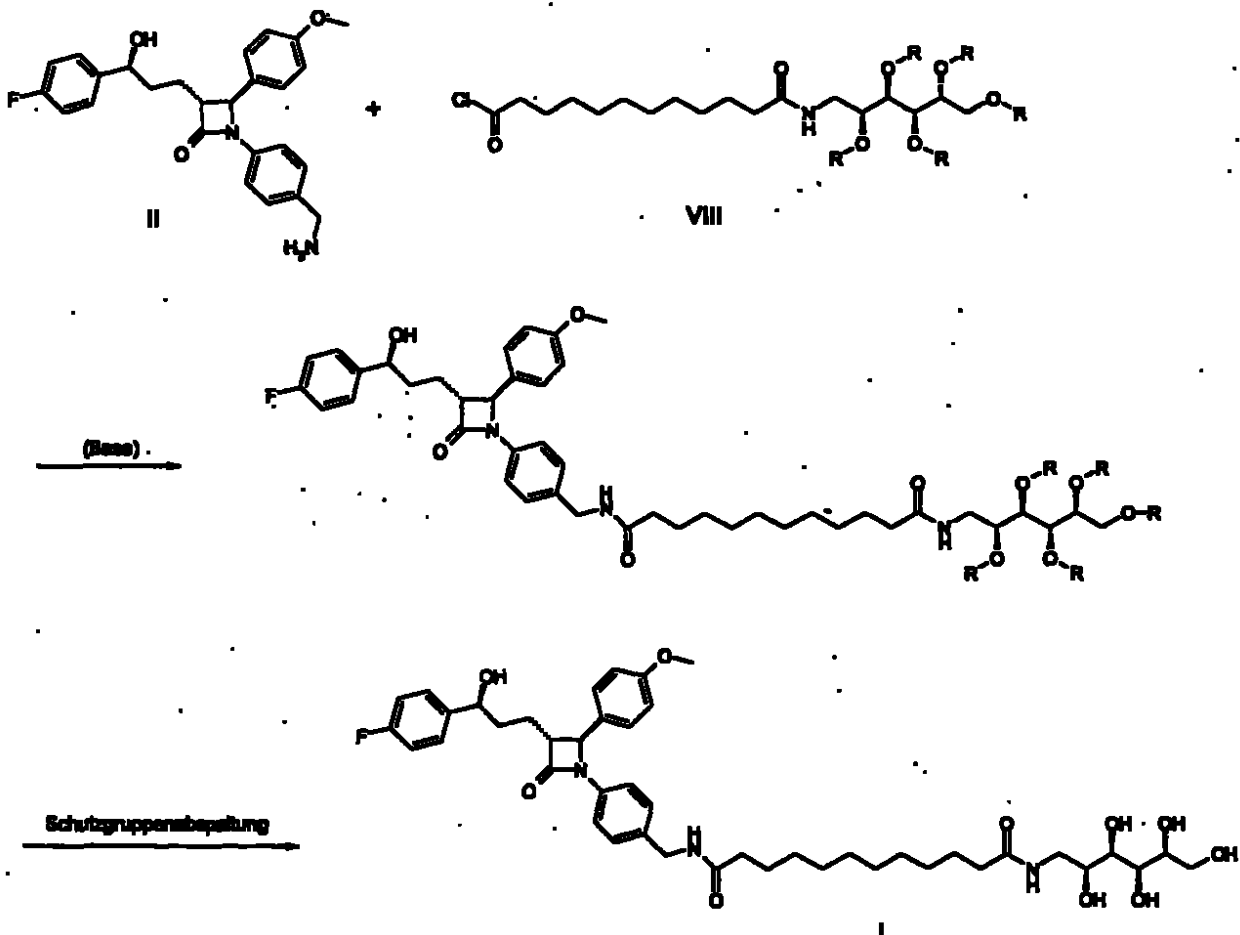
Verfahren B:



Ein weiteres erfindungsgemäßes Verfahren (B) beinhaltet den Umsatz des Amins der Formel II mit 1,12-Dodekandicarbonsäure V unter Peptidkopplungsbedingungen und die weitere Umsetzung des Produktes der Formel VI mit Glucamin VII, dessen Hydroxyfunktionen mit Schutzgruppen versehen sein können (z.B. Acetylschutzgruppen oder Benzylschutzgruppen), wiederum unter Peptidkopplungsbedingungen zur Verbindung der Formel I oder der entsprechend mit

Schutzgruppen versehenen Verbindung Ia. In einem weiteren Schritt können die Schutzgruppen entweder unter schwach alkalischen Bedingungen, z. B. verdünnter wässriger Ammoniak, oder hydrogenolytisch (beim Einsatz von Benzyletherschutzgruppen) abgespalten werden, um zur Verbindung der Formel I zu gelangen.

Verfahren C:



10

In einem weiteren erfindungsgemäßen Verfahren C, wird das Amin der Formel II mit einem Säurehalogenid, z. B. dem Chlorid, der 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure VIII in z.B. Pyridin oder in Dichlormethan mit oder ohne Zusatz von Aminbase bei Raumtemperatur zur Reaktion
15 gebracht. Die Hydroxyfunktionen des Glucaminteiles sind dabei vorteilhaft mit den oben genannten Schutzgruppen versehen und können nach der Kupplung zum Amid der

Formel Ia abgespalten werden.

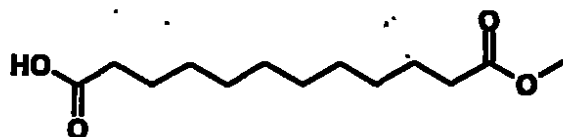
Weiterhin betrifft die Erfindung die Zwischenprodukte der Formeln III, IV und VIII, worin R gleich Acyl, z.B. Acetyl oder Benzoyl, ist, oder worin R gleich Aralkyl, Alkyl oder Aryl, z.B. Benzyl, ist.

Beispiel I

10

Verfahren A1:

1.) Dodekandisäuremonomethylester:



15

4,6 g (20 mMol) Dodekandisäure werden unter Erwärmen in 40 ml trockenem THF gelöst, mit 0,73 ml (10 mMol) Thionylchlorid langsam versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend werden 0,8 ml (20 mMol) trockenes Methanol langsam zugegeben und 4 h bei RT gerührt; der Ansatz bleibt dann 4 Tage bei RT stehen.

20

Das DC zeigt anschließend keine weitere Umsetzung; das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad).

Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und erneut abgesaugt.

Der feuchte Rückstand wird in Dichlormethan verrührt (Ultraschallbad), über ein

Faltenfilter filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und das Filtrat wird im Vakuum

25

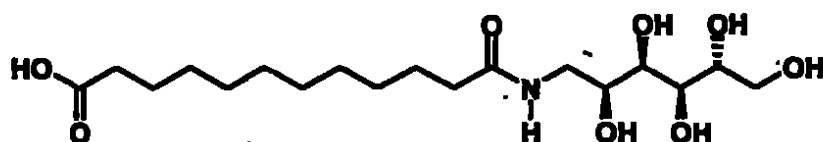
eingeengt. Man erhält den Dodekandisäuremonomethylester (3,09 g) in einer Ausbeute von 63%. MG: 244,34; MS: 245,4 ($M+H^+$).

2.) Synthese von 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester:

30

3,07 g (12,6 mMol) Dodekandisäuremonomethylester werden bei Raumtemperatur in 30 ml trockenem DMF gelöst, mit 2,2 g (12,1 mMol) Glucamin, 1,9 g (12,4 mMol) HOBt und 2,4 g (12,5 mMol) EDC versetzt und 6 h bei RT gerührt. Man lässt über Nacht bei RT stehen. Am folgenden Tag zeigt das DC vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad), abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird in Dichlormethan verrührt, abgesaugt, mit Dichlormethan gewaschen und getrocknet. Man erhält 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester. 4,45 g (90% Ausbeute). MG: 407,51; MS: 408,20 (M+H⁺).

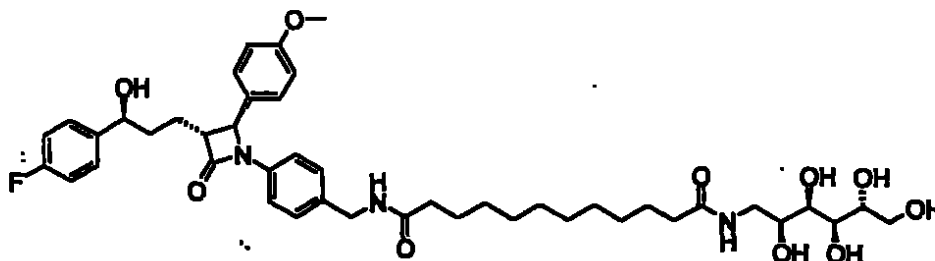
3.) Synthese von 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure (III; R = H):



4,45 g (10,9 mMol) 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäuremethylester werden bei Raumtemperatur in 75 ml trockenem Ethanol suspendiert, mit 25 ml Wasser und 2,2 g KOH (85%ig) (33 mMol) versetzt. Nach 2 h Rühren bei 80°C zeigt das DC vollständige Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt; der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das feuchte Rohprodukt wird aus ca. 100 ml Ethanol umkristallisiert, heiß filtriert und im Eisbad ausgefällt. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Ethanol und trocknet ihn. Man erhält 2,2 g (51%) 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure. MG: 393,48; MS: 394,28 (M+H⁺).

4.) Synthese von Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-

propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I):



5

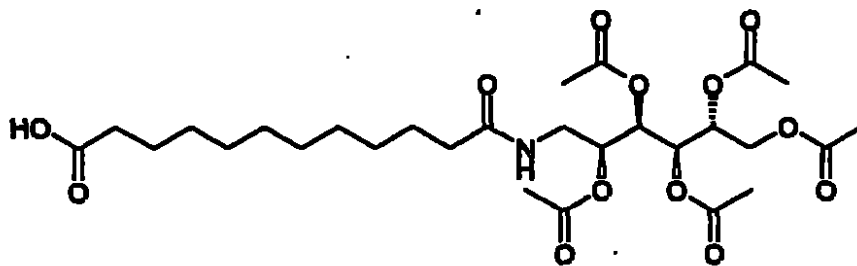
0,63 g (1,45 mMol) des Benzylamins II (Herstellung siehe DE10064398) und 0,65 g (1,65 mMol) des Disäuremonoamids (siehe oben) werden unter leichtem Erwärmen in 15 ml trockenem DMF gelöst, mit 0,25 g (1,63 mMol) HOBt und 0,31 g (1,67 mMol) EDC versetzt und 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung bleibt über Nacht bei RT stehen. Am nächsten Morgen zeigt das DC vollständige Umsetzung an. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser verrührt (Ultraschallbad), abgesaugt, mit Wasser gewaschen und abgesaugt. Das Rohprodukt wird aus Isopropanol umkristallisiert. Das Kristallisat wird noch mit Wasser verrührt, abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0,38 g (32%) Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I). MG: 809,97; MS: 810,49 (M+H⁺).

20

Verfahren A2:

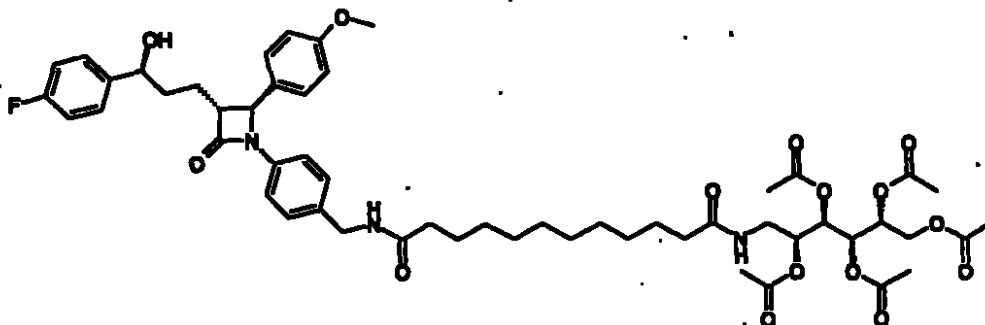
- 1.) 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentaacetoxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure (III; R = Acetyl):

25



0,4 g 11-((4R,6R)-4,5,6-Trihydroxy-3-(R)-hydroxy-2-(S)-hydroxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure (III; R = H) werden bei Raumtemperatur mit 3 ml trockenem Pyridin und 3 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 4h bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig Wasser verrührt und filtriert. Der Filterrückstand wird mit Wasser gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet. Man erhält 0,56 g 11-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentaacetoxy-hexylcarbamoyl)-undekansäure. MG: 603,66; MS: 604,22 (M+H⁺).

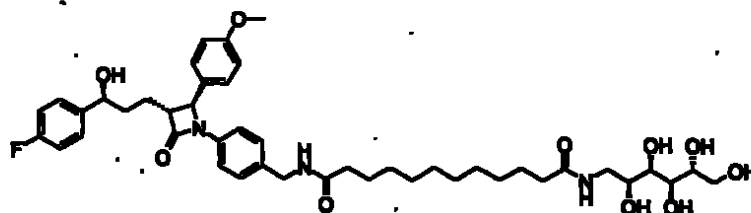
2.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino)-hexyl ester (IV; R = Acetyl):



87 mg des Amins II werden bei Raumtemperatur in 3 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 120 mg der oben beschriebenen Carbonsäure, 31 mg N-Hydroxy-Benzotriazol und 39 mg N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen

und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Man erhält 90 mg Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undecanoylamino)-hexyl ester. MG: 1020,16.

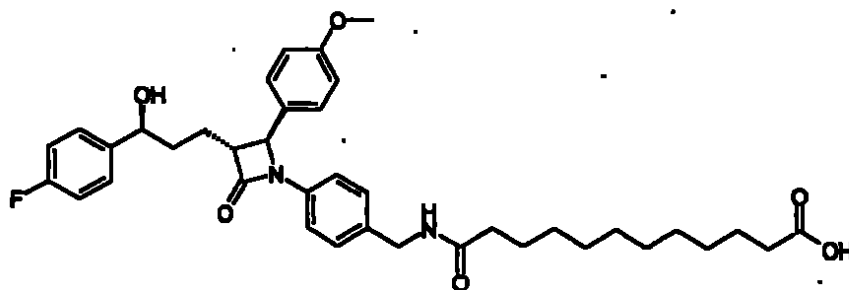
- 3.) Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I):



90 mg der oben beschriebenen Verbindung werden mit Guanidin in einer Mischung aus Ethanol und Dichlormethan behandelt. Man erhält das Glucaminderivat I mit dem MG 809,97.

Verfahren B:

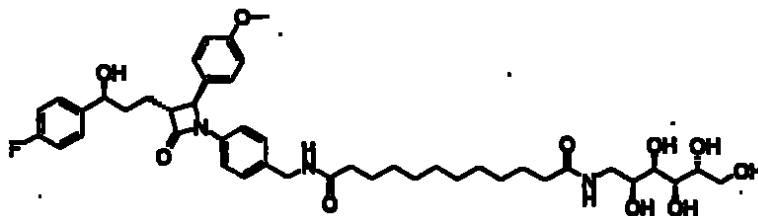
- 1.) 11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl}-undekansäure (VI):



Zu einer Lösung aus 371 mg Dodekandisäure, 63 µl Diisopropylcarbodiimid, 55 mg Hydroxybenzotriazol in 2 ml Dimethylformamid wird eine Lösung aus 70 mg

des Amins I, 23 µl Triethylamin in 1 ml Dimethylformamid gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und über HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, Wasser (0.1 % Trifluoressigsäure)/Acetonitril (0.1% Trifluoressigsäure) = 80/20 -> 10/90) getrennt. Man erhält das Produkt mit einem Molekulargewicht von 646.81 ($C_{38}H_{47}F_1N_2O_8$); MS (ESI) 647.35 ($M + H^+$)

- 2.) Dodekandisäure 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylamid ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid (I):

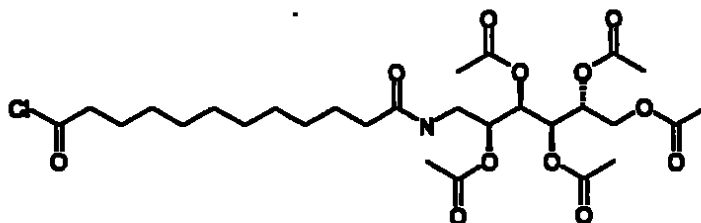


Wie vorn für andere Kupplungsreaktionen beschrieben, liefert der Umsatz der Säure VI mit Glucamin (VII; R = H) und HOBt/EDC in DMF die Verbindung I (R = H).

Wird statt Glucamin ein geschütztes Glucaminderivat, z.B. VII (R = Acetyl) eingesetzt erhält man die Verbindung Ia mit R = Acetyl.

Verfahren C:

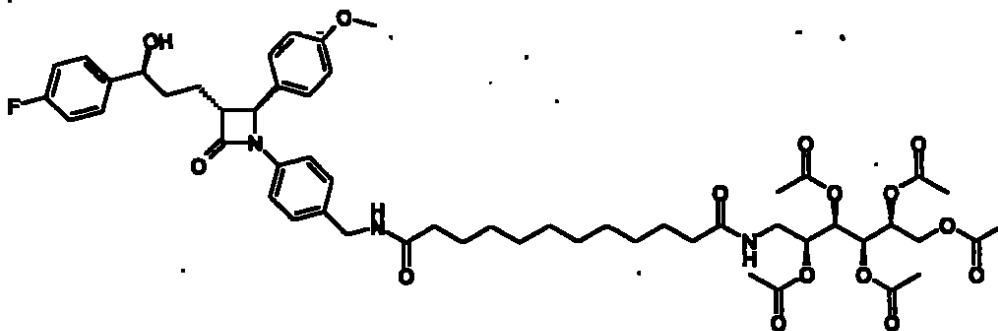
- 1.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-chlorocarbonyl-undecanoylamino)-hexyl ester (VIII; R = Acetyl):



Die Verbindung der Formel III (R = Acetyl) wird in Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit Thionylchlorid versetzt; es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt in die nächste Stufe eingesetzt.

5.

- 2.) Acetic acid (2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetraacetoxy-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluoro-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-2-(4-methoxy-phenyl)-4-oxo-azetidin-1-yl]-benzylcarbamoyl]-undecanoylamino)-hexyl ester (IV; R = Acetyl):



10

Das oben dargestellte Säurechlorid wird in einer Mischung aus Pyridin und Dichlormethan bei Raumtemperatur mit dem Amin I versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufarbeitung liefert das Amid IV mit R = Acetyl.

15

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I wurde mit der nachfolgend beschriebenen Methode auf ihre Wirkung geprüft:

20

Beeinflussung der Cholesterolabsorption + ^3H - Taurocholsäureausscheidung anhand der fäkalen Ausscheidung an der Maus, Ratte oder Hamster

NMRI- Mäuse, Wistar-Ratten, oder Golden Syrian Hamster (in Gruppen von n=4-6) werden unter Standarddiät (Altromin, Lage (Lippe)) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Am Nachmittag vor Gabe der radioaktiven Tracer (^{14}C -Cholesterol) werden die Tiere nüchtern gesetzt und auf Gitterroste adaptiert.

25

Zusätzlich werden die Tiere 24 Stunden vor der peroralen Applikation der Testmahlzeit (^{14}C -Cholesterol in Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn) mit ^3H -TCA (Taurocholic acid) s.c. gelabelt (z.B. 1 μCi /Maus bis 5 μCi /Ratte)

5

Cholesterolabsorptionstest: 0,25 ml/Maus Intralipid® 20 (Pharmacia-Upjohn) ((Spikung mit 0,25 μCi ^{14}C -Cholesterol in 0,1 mg Cholesterol) werden peroral mit der Schlundsonde verabreicht.

10 Testsubstanzen werden getrennt in 0,5 %/ (Methylcellulose (Sigma)/5% Solutol (BASF, Ludwigshafen) oder geeignetem Vehikel angesetzt.

Das Applikationsvolumen der Testsubstanz beträgt 0,5 ml /Maus. Die Testsubstanz wird unmittelbar vor der Testmahlzeit (Intralipid mit ^{14}C -Cholesterol-Label) (Cholesterolabsorptionstest) appliziert.

15

Der Kot wird über 24 h gesammelt: die fäkale Elimination von ^{14}C -Cholesterol und ^3H Taurocholsäure (TCA) nach 24 Std. wird bestimmt.

Die Lebern werden entnommen, homogenisiert und Aliquots im Oximaten (Model 307, 20 Packard) verbrannt zur Bestimmung der aufgenommenen/resorbierten Menge an ^{14}C -Cholesterol.

Auswertung:

Kotproben:

Gesamtgewicht bestimmen, mit Wasser auf definiertes Volumen auffüllen, dann

25 homogenisieren, Aliquot eintrocknen und im Oximat (Model 307, Packard zur Verbrennung von radioaktiv gelabelten Proben) verbrennen: Die Menge von radioaktiv ^3H -H₂O und ^{14}C -CO₂ wird hochgerechnet auf die ausgeschiedene Menge an ^3H -Taurocholsäure bzw. ^{14}C -Cholesterol (Dual-Isotopen-Technik). Die ED₂₀₀-Werte werden als Dosis aus einer Dosiswirkungskurve interpoliert als diejenige Dosis, die 30 die Ausscheidung an TCA bzw. Cholesterol verdoppeln, bezogen auf eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe.

Leberproben:

Die aufgenommene Menge von ^{14}C -Cholesterols in die Leber wird bezogen auf die applizierte Dosis. Die ED_{50} Werte werden interpoliert aus einer Dosiswirkungskurve als diejenige Dosis, die die Aufnahme von ^{14}C -Cholesterol in die Leber halbiert (50%), bezogen auf eine Kontrollgruppe

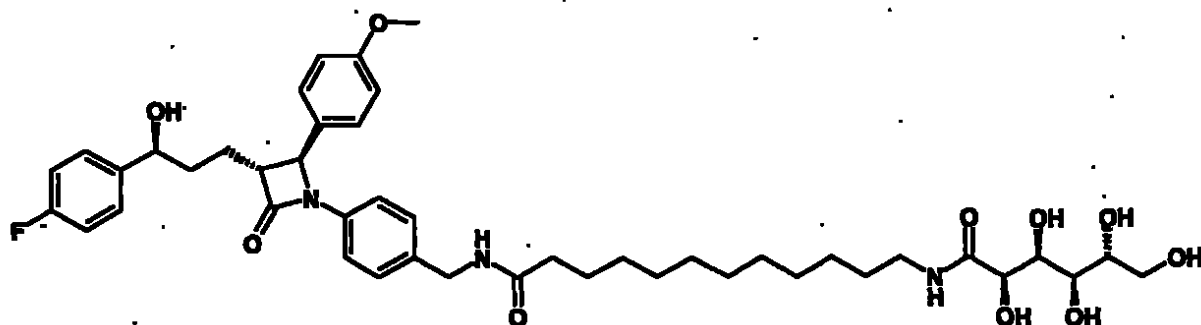
Der folgende ED_{50} -Wert belegt die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I

10 Beispiel Nr.	ED_{50} (Leber) [mg/Maus]
I	0.005

Aus der Tabelle ist abzulesen, daß die Verbindung der Formel I eine sehr gute Cholesterin senkende Wirkung besitzt.

Die Löslichkeit der Verbindung I sowie die der Vergleichsverbindung V1 wurde wie folgt getestet:

20 Als Vergleichsverbindung wurde die strukturell ähnlichste Verbindung aus WO02/50027 ausgewählt:



25

V1

0,5 mg der zu testenden Verbindung wurden in ein Eppendorf-Cap genau eingewogen

und mit 0,5 ml des jeweiligen Lösungsmittels (wässriger Puffer) versetzt. Das Eppendorf-Cap wurde dann in einen Thermomixer eingebracht und bei 25°C 4 Stunden lang mit 1400 U/min geschüttelt.

Dann gab man das Eppendorf-Cap in eine Zentrifuge. Nach dem Zentrifugieren verwendete man ein Aliquot des Überstands zur Bestimmung der gelösten Menge mittels der HPLC/UV-Analyse. Die folgende Tabelle zeigt die hierbei erzielten Ergebnisse:

	Beispiel 1	V1
pH-Verhältnisse	Löslichkeit in µg/ml	Löslichkeit in µg/ml
Wasser (pH)	3 (6,8)	< 1
pH 1,2	3	< 1
pH 4,5	4	< 1
pH 6,8	2	< 1
pH 8,0	2	< 1
FaSSIF	28	5
FeSSIF	454	18

10 In den physiologischen Lösemitteln FaSSIF und FeSSIF (Zusammensetzung und Herstellungsverfahren siehe (Physiologically based dissolution tests - Experiences with poorly soluble drugs) Auflösungsversuche auf physiologischer Grundlage – Erfahrungen mit schlecht löslichen Arzneimitteln), Januar 2000, Shaker-Verlag, ISBN:3-8265-6962-8) wurde die Löslichkeit von Beispiel 1 mit 28 und 454 µg/ml bestimmt, während die
15 entsprechenden Werte für V1 5 bzw. 18 µg/ml betrugen. Diese signifikant unterschiedliche Löslichkeit konnte auch bei einer Wiederholung der Tests bestätigt werden (43/290 µg/ml gegenüber 6/20 µg/ml).

Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit 6- bis 16-fach besser löslich als die Vergleichsverbindung der Formel V1. Die erfindungsgemäße Verbindung der
20 Formel I besitzt somit eine höhere Verfügbarkeit in gelöster Form am Wirkort. Auch gegebenenfalls höhere Dosen können hier anders als die schlechter löslichen Substanzen noch vollständig zur Interaktion mit dem entsprechenden Transportsystem zur Verfügung gestellt werden. Ausgehend von einem zur Verfügung stehenden

Volumen von 250ml (Biopharmaceutical Classification System) sind Dosen von bis zu ~100mg löslich, wohingegen von V1 bestenfalls nur Dosen im Bereich von 5mg löslich wären (im schlechtesten Fall sogar nur: 1,25mg).

5

Die Stabilität der Verbindung I sowie die der Vergleichsverbindung V1 in Lösung wurde wie folgt getestet:

Die Stabilität von gelöster Verbindung I sowie gelöster V1 wurde in wäßrigen Puffern im 10 pH-Bereich 1,2 - 8,0 bestimmt. 1 mg der jeweiligen Verbindung wurde in einen 5-ml-Meßkolben eingewogen. Zur Lösung der Substanz wurde eine geringe Menge Acetonitril verwendet. Dann wurde mit dem wäßrigen Puffer bis zur Marke aufgefüllt. Nach dem Zentrifugieren der ausgefällten Verbindung wurde der klare Überstand 24 Stunden lang bei 37°C auf Stabilität in Lösung geprüft. Die Auswertung der Proben erfolgte mittels 15 HPLC/UV. Die mit Beispiel I und V1 erzielten Ergebnisse sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

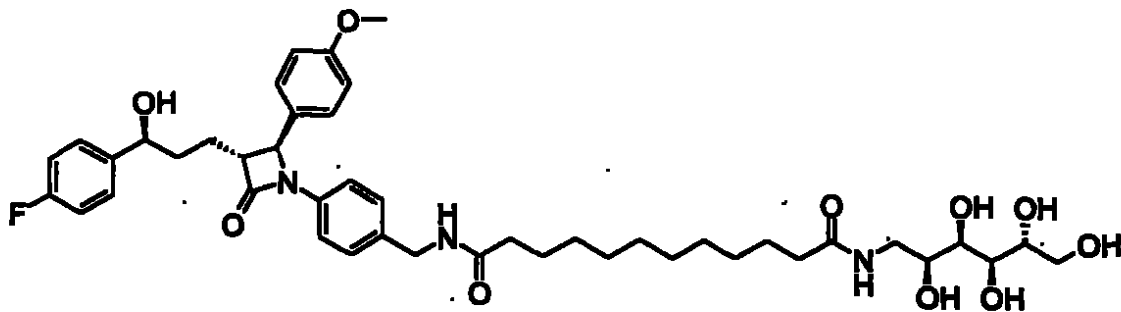
	Beispiel I	V1
pH-Verhältnisse	Prozentuale Zunahme der Fläche der Verunreinigungen	Prozentuale Zunahme der Fläche der Verunreinigungen
pH 1,2	4,9	13,3
pH 6,8	0	0,5
pH 8,0	0,2	4,6

20 Die erfindungsgemäße Verbindung der Formel I ist somit abhängig vom pH-Wert um mindestens 2,7-fach stabiler als V1 und bildet daher weniger Nebenprodukte als V1. Geringere Mengen an systemisch wirkenden Nebenprodukten bedeuten ein geringeres Potential für unerwünschte Nebenwirkungen.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel I,

5



10

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1.

15

3. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

4. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren
20 Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.

5. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als
weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe,
25 Antiadiposita, Anorektika, HMGC_oA-Reduktase Inhibitoren,
Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten,
PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren,

Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase Inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylhamstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, MCH Rezeptor Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, GLP-1-Derivate, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes-Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, 11 β -HSD1-Hemmstoffe, ACC-Hemmstoffe, DPP-IV-Hemmstoffe, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

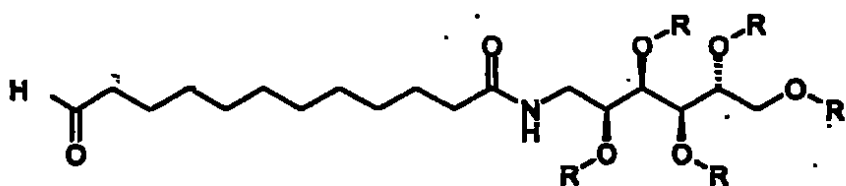
8. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

9. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

10. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

11. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines 5 Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

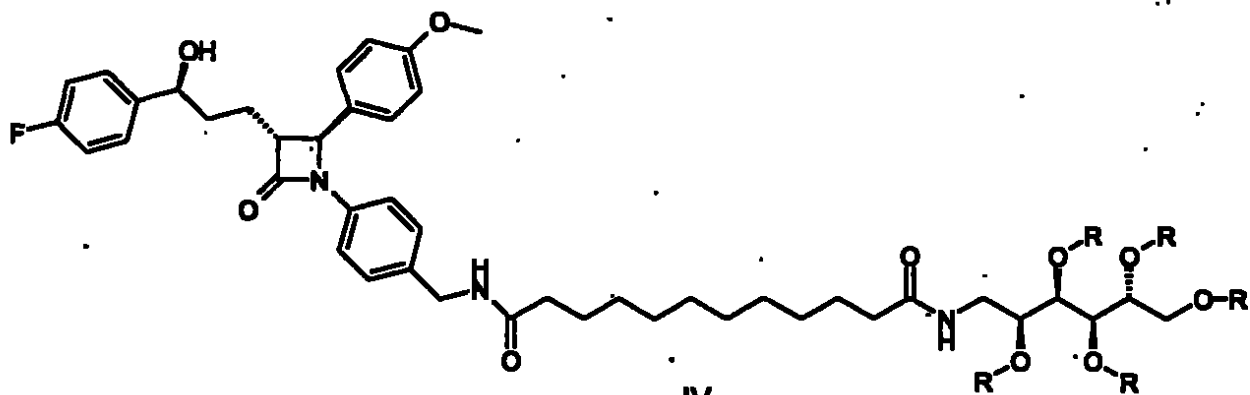
12. Zwischenprodukt der Formel III



111

10 worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

13. Zwischenprodukt der Formel IV

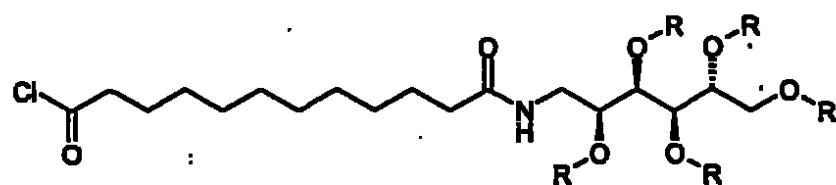


IV

15

worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

14. Zwischenprodukt der Formel VIII



VIII

5 worin R gleich Acetyl, Benzoyl, Aryl (C₁-C₁₂)-Alkylaryl, (C₁-C₁₂)-Alkyl ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/002690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A31K A61P

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27 June 2002 (2002-06-27) cited in the application claims 1,5-14; example III	1-14
A	US 5 756 470 A (VAN HECK MARGARET ET AL) 26 May 1998 (1998-05-26) claims 1,14-17	1-14

☐ 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

19 July 2004

Date of mailing of the international search report

26/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

vanVoorsttotVoorst,M

INTERNATI NAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002690

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0250027	A	27-06-2002	DE	10064398 A1	27-06-2002
			DE	10152981 A1	08-05-2003
			AU	1609702 A	01-07-2002
			BR	0116325 A	14-10-2003
			CA	2431983 A1	27-06-2002
			CN	1483021 T	17-03-2004
			CZ	20031732 A3	17-09-2003
			EE	200300236 A	15-08-2003
			WO	0250027 A1	27-06-2002
			EP	1345895 A1	24-09-2003
			NO	20032734 A	18-08-2003
			SK	7822003 A3	02-12-2003
			US	2002137689 A1	26-09-2002
US 5756470	A	26-05-1998	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002690

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D205/08 A61K31/397 A61P3/06		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A31K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwandte Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	WO 02/50027 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 27. Juni 2002 (2002-06-27) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,5-14; Beispiel III	1-14
A	US 5 756 470 A (VAN HECK MARGARET ET AL) 26. Mai 1998 (1998-05-26) Ansprüche 1,14-17	1-14
☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausleistung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. Juli 2004		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 26/07/2004
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Bevollmächtigter Beauftragter vanVoorst tot Voorst, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002690

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0250027	A	27-06-2002	DE	10064398 A1	27-06-2002
			DE	10152981 A1	08-05-2003
			AU	1609702 A	01-07-2002
			BR	0116325 A	14-10-2003
			CA	2431983 A1	27-06-2002
			CN	1483021 T	17-03-2004
			CZ	20031732 A3	17-09-2003
			EE	200300236 A	15-08-2003
			WO	0250027 A1	27-06-2002
			EP	1345895 A1	24-09-2003
			NO	20032734 A	18-08-2003
			SK	7822003 A3	02-12-2003
			US	2002137689 A1	26-09-2002
US 5756470	A	26-05-1998	KEINE		

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional
OMPI

(43) Fecha de Publicación Internacional
14 Octubre 2004 (14.10.2004)
PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/087655 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 205/08, A61K 31/397,
A61P 3/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/002690

(22) Fecha de Presentación Internacional: 16 Marzo 2004 (16.03.2004)

(25) Idioma de Presentación: Alemán

(26) Idioma de Publicación: Alemán

(30) Datos de Prioridad: 103 14 610.5 1 Abril 2003 (01.04.2003) DE

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US): AVENTIS
PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brünningstrasse 50, 65929
Frankfurt (DE)

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (solo US): JAEHNE, Gerhard; Seebachstrasse 22,
65929 Frankfurt (DE). FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3, 65510
Hünstetten-Beuerbach (DE). LINDENSCHMIDT, Andreas; Brahmsstrasse 4,
65812 Bad Soden (DE). FLOHR, Stefanie; St. Galler Ring 142, CH-4054
Basle (CH). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, 55270 Schwabenheim (DE).
SCHAEFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, 65239 Hochheim (DE). KRAMER,
Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, 55130 Mainz-Laubenheim (DE). GALIA,
Eric; Wilhelm Busch Strasse 19, 60431 Frankfurt (DE). GLOMBIK, Heiner;
Am Lotzenwald 42, 65719 Hofheim (DE).

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de
protección regional disponible): ARIPO patente (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

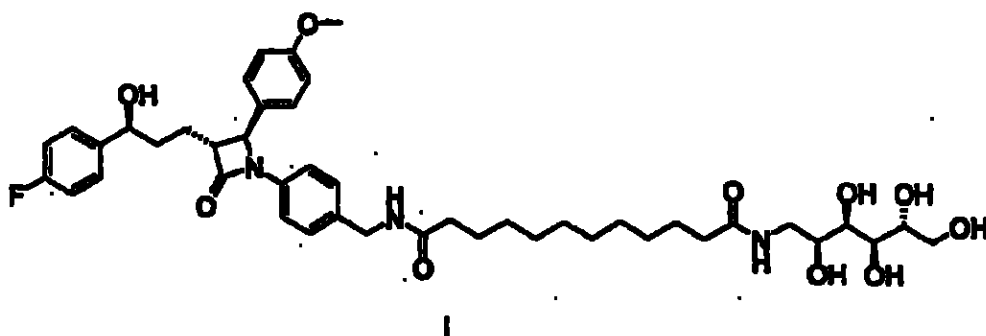
Publicada:

- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada número regular de la Gaceta del PCT.

Como se imprimió

(54) Título: NUEVA DIFENILAZETIDINONA CON CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS MEJORADAS, CORRESPONDIENTE MÉTODO DE PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DICHO COMPUESTO Y SU USO



(57) Extracto: La invención se refiere a una nueva difenilazetidinona, a un método para su producción, a medicamentos que contienen dicho compuesto y a su uso. Dicho compuesto es adecuado, para uso, por ejemplo, como agente hipolipidémico.

Nueva difenilazetidina con características fisiológicas mejoradas, correspondiente método de producción, medicamentos que contienen dicho compuesto y su uso

5 La invención se refiere a difenilazetidina sustituida, a sus sales fisiológicamente aceptables y a derivados fisiológicamente funcionales.

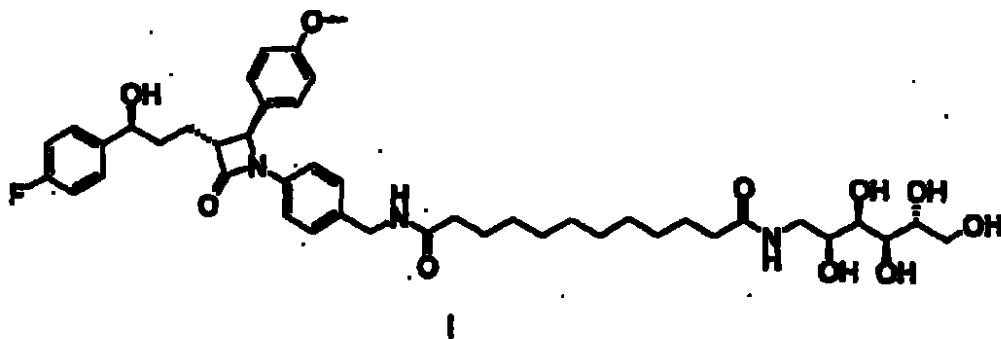
Ya se han descrito difenilazetidinas y su uso para tratar hiperlipidemia y también aterosclerosis e hipercolesterolemia (documento WO 02/50027).

10 Un objeto de la invención es proporcionar un compuesto que, comparado con los compuestos que se describen en el documento WO 02/50027, tenga una solubilidad considerablemente mejor en el intestino delgado superior en estado preprandial y/o postprandial. La solubilidad mejorada del compuesto asegura una mejor disponibilidad de la sustancia disuelta en el sitio de acción y así una eficacia mejorada.

15 Para analizar esta solubilidad mejorada se usaron medios FaSSIF (Fasted State Simulating Intestinal Fluid o Fluido Intestinal simulador del estado de ayuno) y FeSSIF (Fed State Simulating Intestinal Fluid o Fluido intestinal simulador del estado de alimentación) que reflejan las condiciones de pH/solubilización en el intestino delgado superior en el estado preprandial y postprandial respectivamente.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que, comparado con los compuestos que se describen en el documento WO 02/50027, tiene una estabilidad aumentada tanto en el entorno ácido (estómago) como en el entorno levemente alcalino (intestino delgado). Esta propiedad produce menos subproductos/productos de escisión que por su parte pueden tener efectos
25 secundarios indeseables. Sin embargo, la estabilidad mejorada en el entorno ácido es también una gran ventaja para la formulación ya que, en este caso, no hay necesidad de cápsula/comprimido resistente al ácido.

En consecuencia, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Debido a que son más solubles en agua que los compuestos iniciales o compuestos base, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben poseer un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de acuerdo con la invención son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y también ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido benzenosulfónico, ácido benzolco, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Las sales básicas farmacéuticamente aceptables adecuadas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio), trometanol (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

Las sales que contienen un anión que no es farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, trifluoroacetato, está incluido también en el alcance de la invención como intermedios de utilidad para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usarse en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

El término "derivado fisiológicamente funcional", que se usa aquí, denota cualquier derivado fisiológicamente aceptable de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención, por ejemplo un éster que es capaz, al ser administrado a un mamífero, tal como un humano, de formar (de forma directa o indirecta) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

Los derivados fisiológicamente funcionales incluyen también profármacos del compuesto de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en H. Okada y cols., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Los profármacos de este tipo pueden metabolizarse *in vivo* para proporcionar un compuesto de acuerdo con la invención. Estos profármacos pueden o no ser activos en sí mismos.

El compuesto de acuerdo con la invención puede estar presente también en formas polimorfas diferentes, por ejemplo en formas amorfas y cristalinas polimorfas. Todas las formas polimorfas del compuesto de acuerdo con la invención están dentro del alcance de la invención y son otro aspecto de la invención.

A continuación, todas las referencias a "compuesto(s) de acuerdo con la fórmula I" se refieren a (un) compuesto(s) de la fórmula I como se describe anteriormente y a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales como se describe en la presente memoria.

- 5 Un radical arilo debe entenderse que significa un radical fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralona, indanilo o indan-1-onilo.

El (los) compuesto(s) de la fórmula (I) pueden administrarse también combinado(s) con otro(s) compuesto(s) activo(s).

- 10 La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de un número de factores, por ejemplo el compuesto específico que se selecciona, el uso que se pretenda, el tipo de administración y el estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg (típicamente de 0,05 mg a 50 mg) al día por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 0,1-10 mg/kg/día.

- 15 Las formulaciones monodosis que pueden administrarse por vía oral, tales como comprimidos o cápsulas pueden contener por ejemplo de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Mientras que los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden usarse ellos mismos como compuesto para tratar las afecciones mencionadas anteriormente, preferiblemente están presentes, junto con un vehículo aceptable, en
20 forma de una composición farmacéutica. El vehículo naturalmente tiene que ser aceptable, en el sentido de sea compatible con otros constituyentes de la composición y no sea perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de monodosis, por ejemplo en forma de comprimido que puede contener de 0,05% a 95%
25 en peso del compuesto activo. También puede haber presentes otras sustancias farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden prepararse usando uno de los procedimientos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consiste en mezclar los constituyentes con sustancias vehículos farmacológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas que son adecuadas para la administración oral y peroral (por ejemplo sublingual) aunque el modo más adecuado de administración depende, en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar y de la naturaleza del compuesto de acuerdo con la fórmula I que se emplee en cada caso. Las formulaciones recubiertas
35 con azúcar y las formulaciones de liberación retardada recubiertas con azúcar están

incluidas también en el alcance de la invención. Se prefieren las formulaciones que son resistentes a ácidos y resistentes a los jugos gástricos. Los recubrimientos resistentes a los jugos gástricos adecuados incluyen acetato ftalato de celulosa, acetatoftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato metílico.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar presentes en unidades separadas; tales como cápsulas, obleas, tabletas o comprimidos que en cada caso contienen una cantidad específica del compuesto de acuerdo con la fórmula I; en polvo o granulados; como una solución o suspensión en líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Como se ha mencionado ya, estas composiciones pueden prepararse usando cualquier procedimiento farmacéutico adecuado que incluye una etapa en la que se ponen en contacto el compuesto activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más constituyentes adicionales). En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme y homogénea el compuesto activo con un líquido y/o vehículo sólido finamente molido, después de lo cual el producto se moldea si es necesario. Así, puede prepararse un comprimido, por ejemplo, comprimiendo o moldeando un polvo o granulado del compuesto, cuando sea apropiado junto con uno o más constituyentes adicionales. Los comprimidos de compresión pueden prepararse formando comprimidos con el compuesto en forma fluida, tal como en polvo o granulado, que se mezcla, cuando sea apropiado, con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o un (varios) agente(s) activo(s)/de dispersión en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando el compuesto en polvo, que se humedece con un diluyente inerte, líquido en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) incluyen tabletas que contienen un compuesto de acuerdo con la fórmula I junto con un agente aromatizante, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que incluyen el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

Los siguientes son adecuados para usarse como compuestos activos adicionales para las preparaciones combinadas:

todos los antidiabéticos que se nombran en el capítulo 12 de la Roten Liste [Lista Roja] 2003. Pueden combinarse con compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención, en particular con el fin de mejorar el efecto de forma sinérgica. La combinación de compuestos activos puede administrarse ya sea administrando los

compuestos activos de forma separada al paciente o administrándolos en forma de preparaciones combinadas en las que hay presentes varios compuestos activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos que se citan a continuación se describen en la USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina, tales como Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1, tales como los que ha descrito Novo Nordisk A/S en el documento WO 98/08871, los que ha descrito Zealand en el documento WO/04156 y los que ha descrito Beaufour-Ipsen en el documento WO 00/34331 y también compuestos hipoglucemiantes activos por vía oral.

Los hipoglucemiantes activos por vía oral preferiblemente incluyen sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa y glucógeno fosforilasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio, tales como los que ha descrito Novo Nordisk A/S en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores a la insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que están implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, transporte de glucosa y reabsorción de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de las grasas, tales como compuestos activos antihiperlipidémicos y compuestos activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR y compuestos activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de HMGCoA reductasa, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina o rosuvastatina.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un agonista de PPAR gamma, tal como rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501 o GI 262570.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un agonista de PPAR alfa, tal como GW 9578 o GW 7847.

5 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 o AVE 0847 o como se describe en los documentos PCT/US/11833, PCT/US/11490 o DE 10142734.4.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un fibrato, tal como fenofibrato, clobibrato o bezafibrato.

10 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de MTP, tal como Implipalida, BMS-201038 o R-103757.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, los documentos US 6.245.744 o US 6.221.897) tal como HMR 1741.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de CETP, tal como JTT-705.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un adsorbedor polimérico de ácidos biliares, tal como colestiramina o colessevelam.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inductor del receptor LDL (véase el documento US 6.342.512) tal como HMR 1171 o HMR 1586.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de ACAT, tal como avasimiba.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con oxidante, tal como OPC-14117.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de proteína lipasa, tal como NO-1886.

30 En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de ATP citrato liasa, tal como SB-204990.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de escualeno sintasa, tal como BMS-188494.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un antagonista de lipoproteína A, tal como CI-1027 o ácido nicotínico.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de lipasa, tal como orlistat.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con insulina.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con una sulfonilurea, tal como tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con una biguanida, tal como metformina.

En otra realización más, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con una meglitinida, tal como repaglinida.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con una tiazolidindiona, tal como troglitazona, ciglitazon, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos que describe la Dr. Reddy's Research Foundation en los documentos WO 97/41097, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un inhibidor de α -glucosidasa, tal como miglitol o acarbosa.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con un compuesto activo que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo combinados con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

En otra realización, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con moduladores de CART (véase "cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asawaka, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo clorhidrato de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexil-

metil]amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (documento CGP 71683A)), antagonistas del receptor canabinoide 1 (por ejemplo los documentos EP 0656354, WO 00/15609 o WO 02/076949), agonistas de MC4 (por ejemplo ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirrazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo clorhidrato de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea (documento SB-334867-A)), agonistas de H3 sal del ácido (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-on-oxálico (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortin), agonistas de urocortin, agonistas de $\beta 3$ (por ejemplo clorhidrato de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamina]etanol (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (véase, por ejemplo WO 03/15769), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)lazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético y trifluoroacético (documento WO 98/15525) o SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mxtos (por ejemplo documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal del ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazinoxálico (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo hormona del crecimiento humana), compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (6-benciloxi-1-(2-dilisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato terc-butílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo el documento EP 0 462 884), moduladores de desacopladores de la proteína 2 o la proteína 3, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee Daniel w.; Leinung, Matthew C.; Rozhavska-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo el documento WO 00/78312), Inhibidores de 11 β -HSD1 (11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1) (véase por ejemplo el documento WO 01/90094 o T. Barf et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45, 3813-3815), inhibidores de acetil-CoA carboxilasa (ACC; véase por ejemplo el documento WO

99/46262), Inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV; véase por ejemplo el documento EP 1259248), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

En una realización de la invención, el otro compuesto activo es leptina; véase, por ejemplo "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier, Gomez-Ambrosi, Javier, Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(19), 1615-1622.

En una realización, el otro compuesto activo es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización, el otro compuesto activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

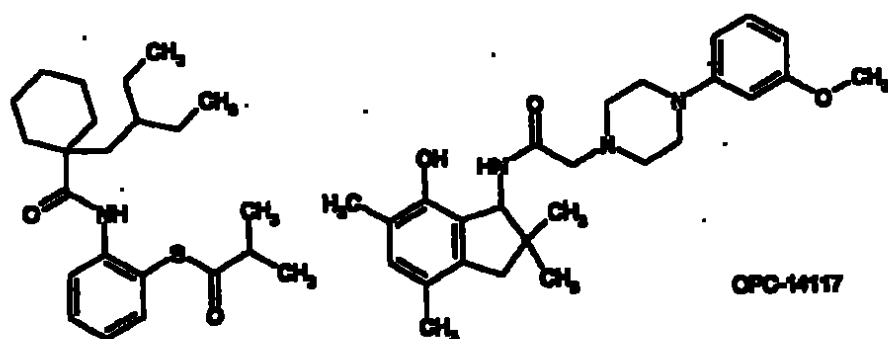
En otra realización más, el otro compuesto activo es sibutramina.

10 En una realización, el otro compuesto activo es orlistat.

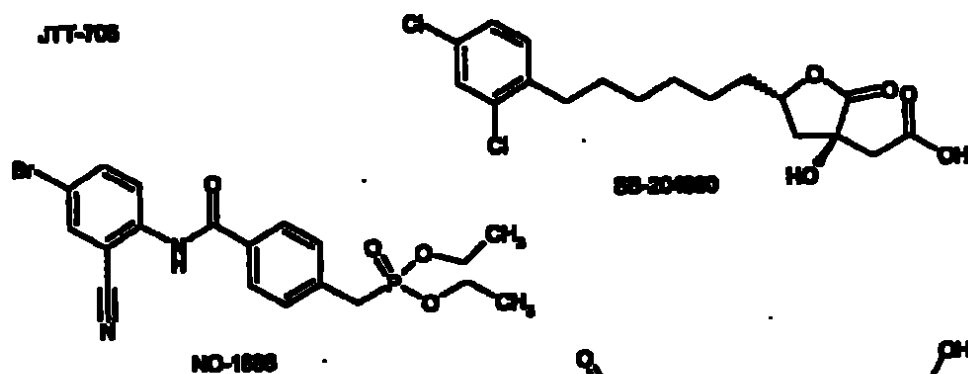
En una realización, el otro compuesto activo es mazindol o fentermina.

En una realización, los compuestos de la fórmula I se administran combinados con sustancias de carga, preferiblemente sustancias de carga insolubles (véase, por ejemplo algarroba/Caromax®) (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (Sept-Oct 2001), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GMBH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)). La combinación de Caromax® puede efectuarse en una preparación o separando la administración de compuestos de la fórmula I y Caromax®. En relación con lo anterior, 15 Caromax® puede administrarse también en forma de alimentos, por ejemplo en pan, pasteles y postres o barritas de muesli.

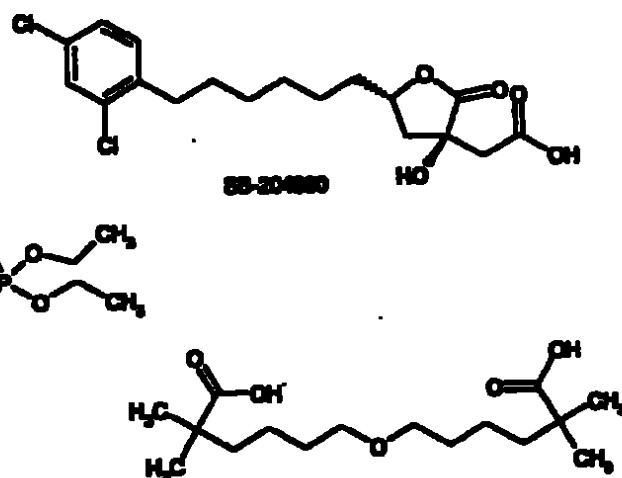
Se entenderá que cada combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o más de los compuestos anteriores y, si se desea, una o más sustancias farmacológicamente activas, se considera como dentro del alcance de 25 protección de la presente invención.



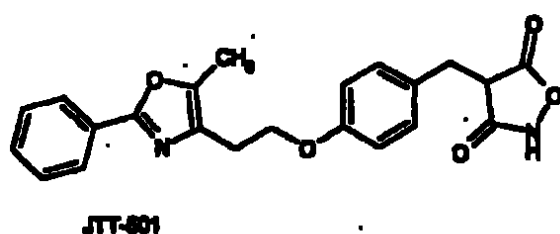
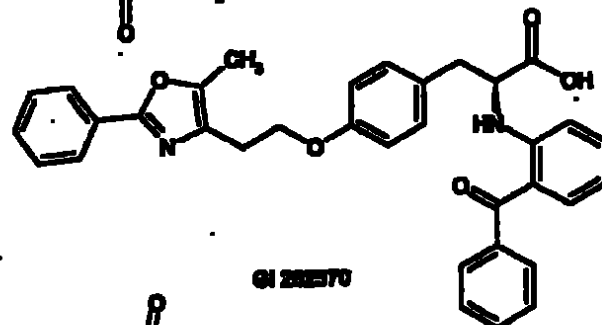
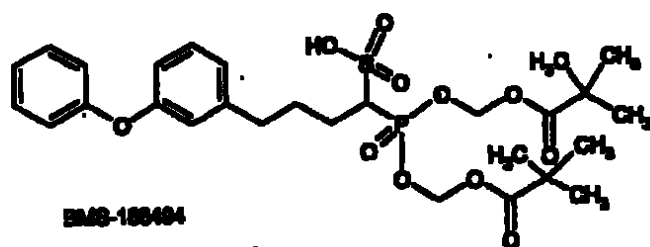
JTT-705



BB-204880

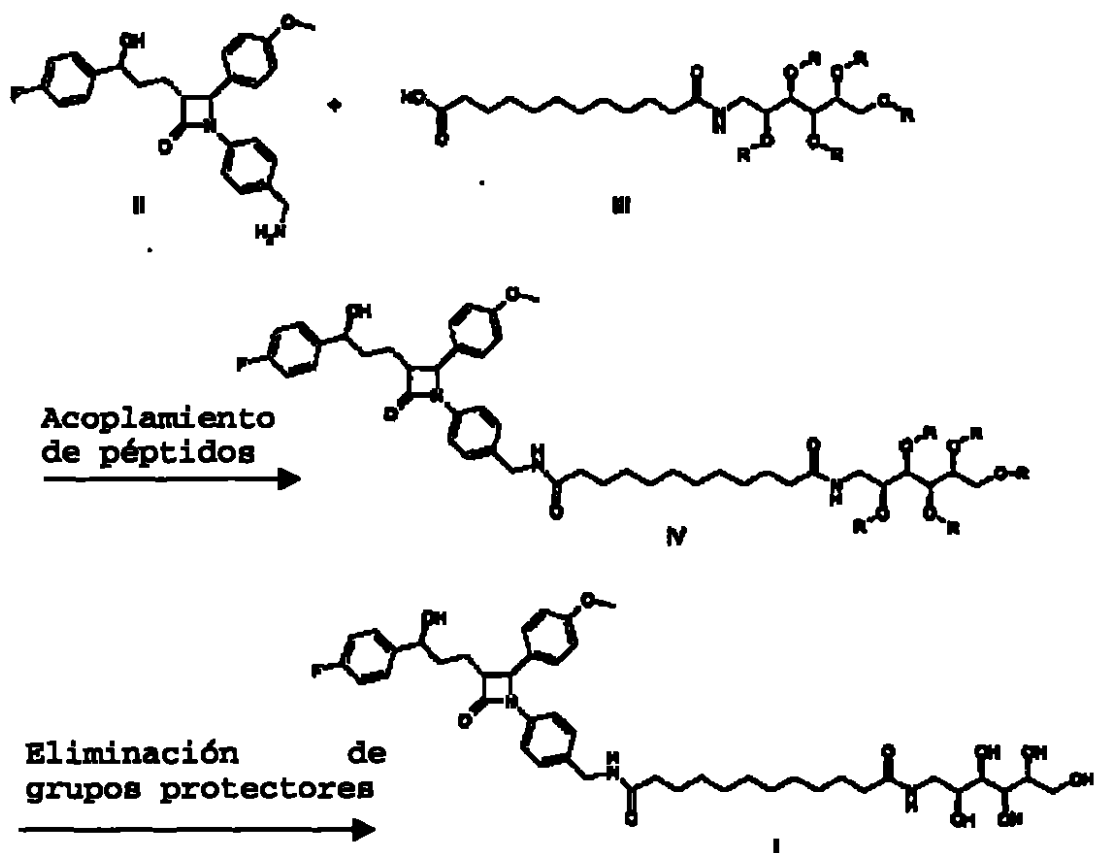


CI-1027



La invención se refiere también a procesos para preparar el compuesto de la fórmula I.

Proceso A:



5

El proceso A para preparar el compuesto de la fórmula I se caracteriza porque la amina de la fórmula II (véase el documento WO 02/50027) se hace reaccionar, en una reacción de acoplamiento de péptidos, con la monoglucamida del ácido 1,12-dodecanodicarboxílico (fórmula III) donde las funciones hidroxilo del resto glutamina pueden estar protegidos, por ejemplo por grupos acilo tales como grupos acetilo o por grupos éter tales como grupos benciléter, para proporcionar un compuesto de la fórmula IV. Esta reacción puede llevarse a cabo usando, por ejemplo, N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) a temperatura ambiente usando, por ejemplo, dimetilformamida (DMF) como disolvente. Es también posible usar reactivos y disolventes de acoplamiento de péptidos y disolventes o mezclas de disolventes (véase, por ejemplo, a. Spelcher et al. en Journal für Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung (1998), 340, 581-583; Y.S. Klausner y M. Bodansky, Synthesis (1972), 453 y siguientes; K. Ishihara et al., J. Org. Chem., 61,

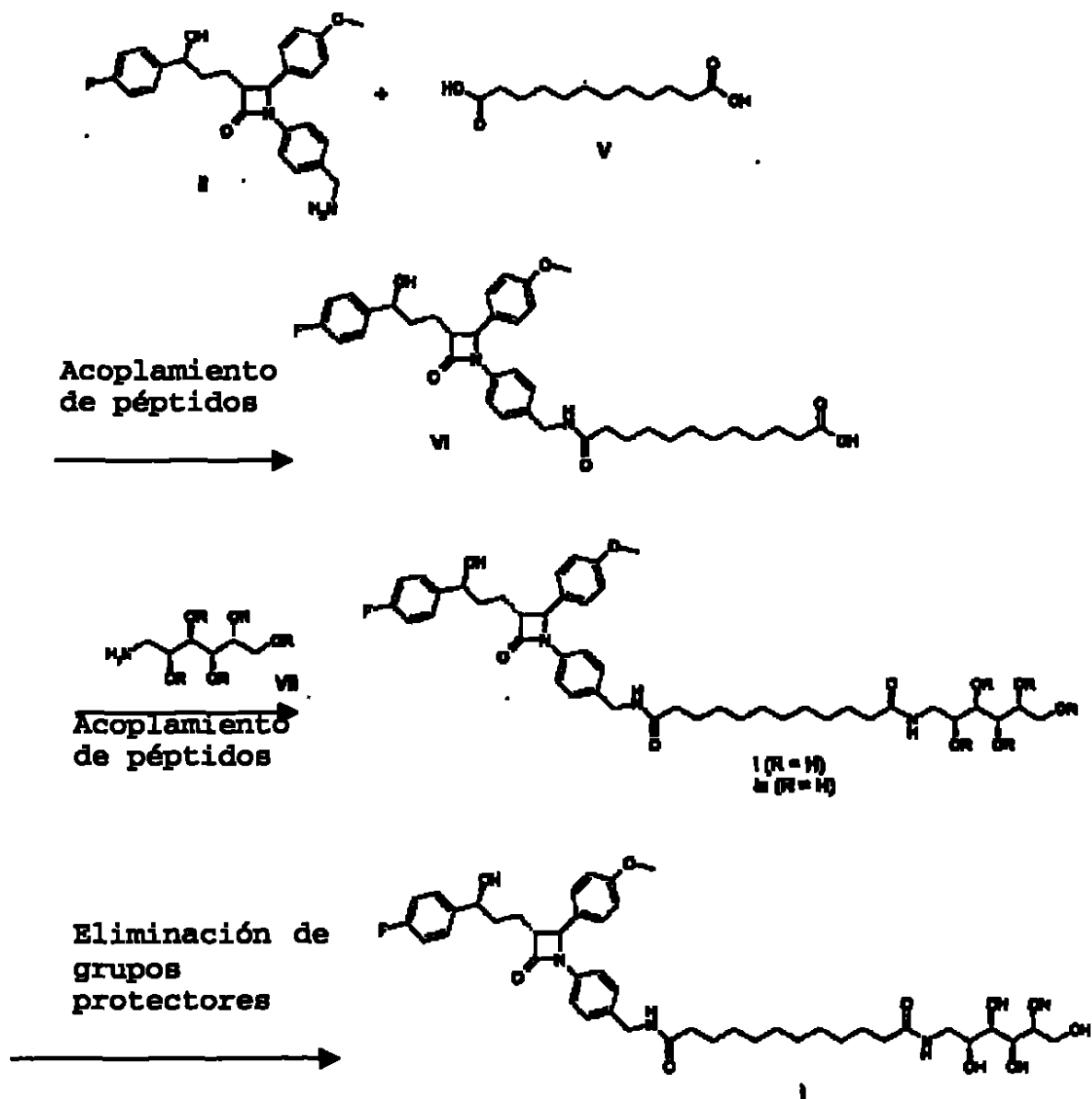
10

15

4196 (1996); M. Kunishima et al., Tetrahedron 55, 13159-13170 (1999) o también R.C. Larock: Comprehensive Organic Transformations; VCH, Nueva Cork, 1989, página 981 y siguientes).

5

Proceso B:



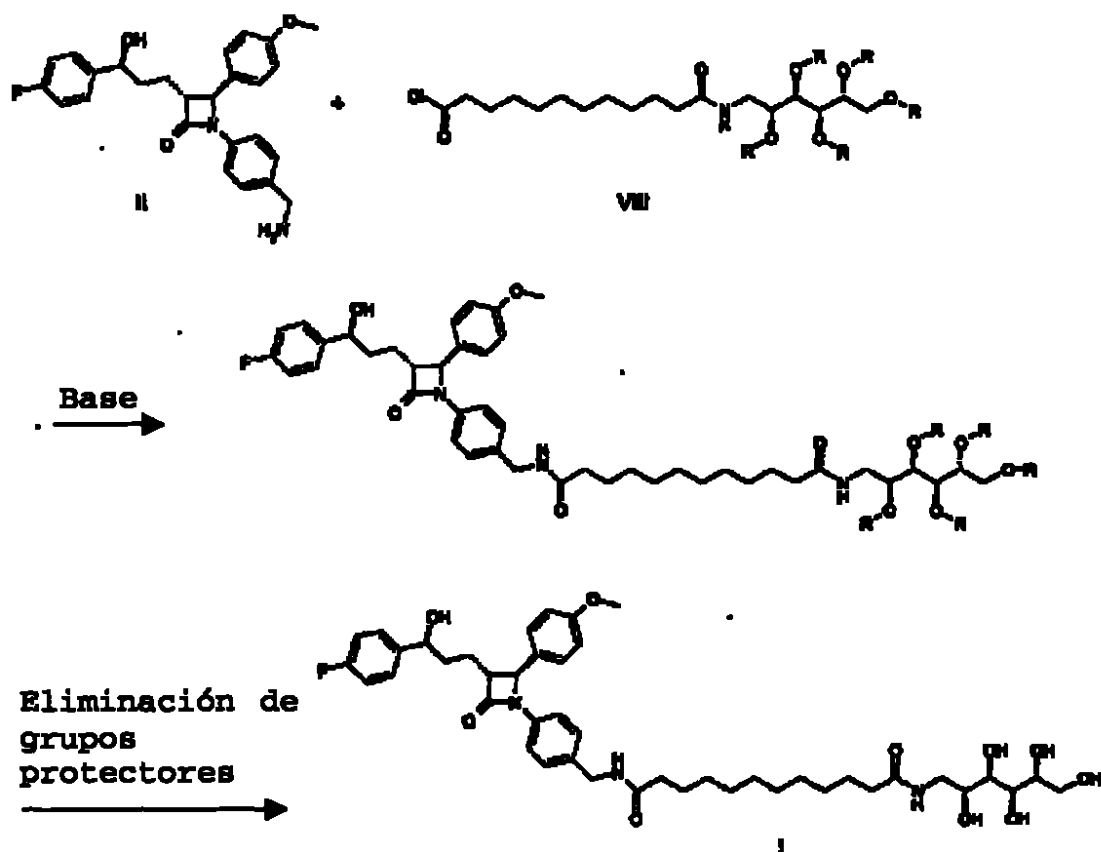
Un proceso adicional (B) de acuerdo con la invención comprende hacer reaccionar la amina de la fórmula II con ácido 1,12-dodecanodicarboxílico V en condiciones de acoplamiento de péptidos y además hacer reaccionar el producto de la fórmula VI con glutamina VII, cuyas funciones hidroxilo pueden portar grupos protectores (por ejemplo grupos protectores de acetilo o grupos protectores de bencilo), de nuevo en condiciones de acoplamiento de péptidos, para proporcionar el

10

compuesto de la fórmula I o el compuesto correspondiente la que pueden eliminarse ya sea en condiciones levemente alcalinas, por ejemplo amoníaco acuoso diluido, o de forma hidrogenolítica (en el caso en el que se usen grupos protectores de benciléter) para proporcionar el compuesto de la fórmula I.

5

Proceso C:



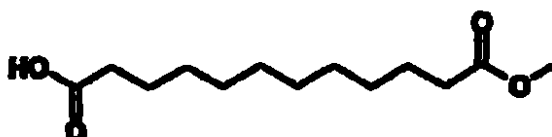
En un procedimiento adicional C de acuerdo con la invención, la amina de la fórmula II se hace reaccionar con un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro del ácido 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxi-3-(*R*)-hidroxi-2(*S*)-hidroxihexilcarbamoil)undecanoico VIII, por ejemplo en piridina o diclorometano, añadiendo o no base amina, a temperatura ambiente. Aquí, las funciones hidroxilo del resto glutamina de forma ventajosa portan los grupos protectores mencionados anteriormente que pueden separarse después del acoplamiento para proporcionar la amida de la fórmula Ia.

La invención además se refiere a los intermedios de las fórmulas III, IV y VIII en los que R es alilo, por ejemplo acetilo o benzoilo, o en los que R es aralkilo, alquilo o arilo, por ejemplo bencilo.

Ejemplo I

Proceso A1:

5 1.) Dodecanodioato de monometilo:



Calentando, se disuelven 4,6 g (20 mmol) de ácido dodecanolico en 40 ml de THF seco, lentamente se añaden 0,73 ml (10 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añaden lentamente 0,8 ml (20 mmol) de metanol seco y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas; después se deja reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Después de este periodo de tiempo, la TLC no muestra más conversión; la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se tritura con agua (baño de ultrasonidos). Después se elimina el precipitado por filtración con succión, se lava con agua y de nuevo se separa por filtración con succión. El residuo húmedo se tritura con diclorometano (baño de ultrasonidos), se filtra con un filtro plisado y se lava con diclorometano y el filtrado se concentra a presión reducida. Esto proporciona dodecanodioato de monometilo (3,09 g) con un rendimiento del 63%. PM: 244,34; EM: 245,4 (M+H⁺).

20

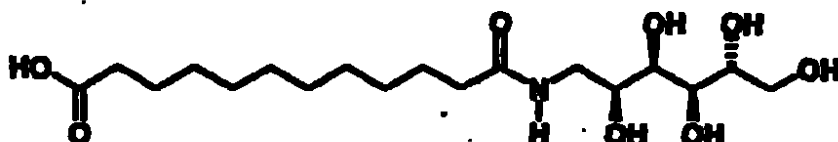
2.) Síntesis de 11-((4R,6R)-4,5,6-trihidroxi-3-(R)-hidroxi-2(S)-hidroxihexilcarbamol)-undecanoato metílico:

A temperatura ambiente, se disuelven 3,07 g (12,6 mmol) de dodecanodioato monometílico en 30 ml de DMF seco, se añaden 2,2 g (12,1 mmol) de glutamina, 1,9 g (12,4 mmol) de HOBt y 2,4 g (12,5 mmol) de EDC y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El día siguiente, la TLC muestra conversión completa. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se seca a vacío elevado. El residuo se tritura con agua (baño de ultrasonidos), se separa por filtración con succión, se lava con agua y se separa por filtración con succión. El producto bruto húmedo se tritura con diclorometano, se separa por filtración con succión, se lava con diclorometano y

30

se seca. Esto proporciona 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxi-3-(*R*)-hidroxi-2(*S*)-hidroxihexilcarbamoilo)undecanoato metílico, 4,45 g (rendimiento del 90%). PM: 497,51; EM: 408,20 ($M+H^+$).

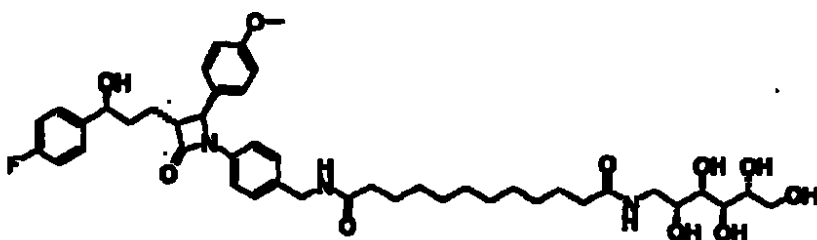
5 3.) Síntesis de ácido 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxi-3-(*R*)-hidroxi-2(*S*)-hidroxihexilcarbamoilo)undecanoico (III; R = H):



A temperatura ambiente se suspenden 4,45 g (10,9 mmol) de 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxi-3-(*R*)-hidroxi-2(*S*)-hidroxihexilcarbamoilo)undecanoato metílico en 75 ml de etanol seco, y se añaden 25 ml de agua y 2,2 g de KOH (potencia de 85%) (33 mmol). Después de agitar durante 2 h a 80°C, la TLC muestra conversión completa. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida; el residuo se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El producto bruto precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se separa por filtración con succión. El producto bruto húmedo se recrystaliza de aproximadamente 100 ml de etanol, se filtra mientras estaba caliente y se precipita en un baño helado. El precipitado se separa por filtración con succión, se lava con etanol y se seca. Esto proporciona 2,2 g (51%) de ácido 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxi-3-(*R*)-hidroxi-2(*S*)-hidroxihexilcarbamoilo)undecanoico. PM: 393,48; EM: 394,28 ($M+H^+$).

20

4.) Síntesis de 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidín-1-il]benclámina-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amida del ácido dodecanoico (I):

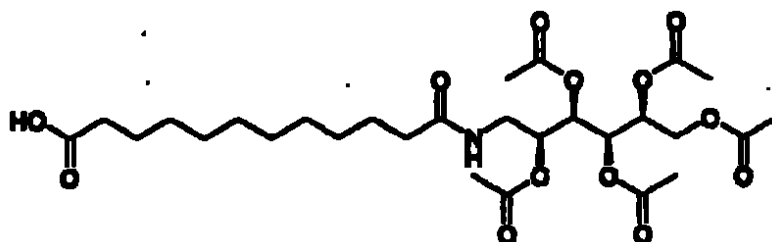


25 Agitando levemente, se disuelven 0,63 g (1,45 mmol) de benclámina II (para la preparación véase el documento DE 10064398) y 0,65 g (1,65 mmol) de la monoamida diácídica (véase anteriormente) en 15 ml de DMF seco, se añaden 0,25 g (1,63 mmol)

de HOBt y 0,31 g (1,67 mmol) de EDC y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se deja reposar hasta la mañana siguiente. A la mañana siguiente, la TLC muestra conversión completa. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se seca a vacío elevado. El residuo se tritura con agua (baño de ultrasonidos), se separa por filtración con succión, se lava con agua y se separa por filtración con succión. El producto bruto se recristaliza de isopropanol. Finalmente, los cristales se trituran con agua, se separan por filtración con succión y se secan. Esto proporciona 0,38 g (32%) de 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoazetidin-1-il]bencilamida-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amida del ácido dodecanoico (I). PM: 809,97; EM: 810,49 ($M+H^+$).

Proceso A2:

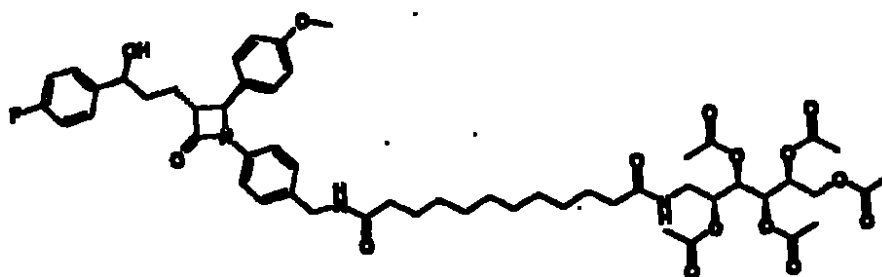
1.) ácido 11-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-penta-acetildihexilcarbamoil)undecanoico (III; R = acetilo):



A temperatura ambiente se añaden 3 ml de piridina seca y 3 ml de anhídrido acético a 0,4 g de ácido 11-((4*R*,6*R*)-4,5,6-trihidroxi-3-(*R*)-hidroxi-2(*S*)-hidroxihexilcarbamoil)undecanoico (III; R = H), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de que ha terminado la reacción, se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentra a presión reducida. El residuo se tritura con algo de agua y se filtra. El residuo filtrado se lava con agua y después se seca a presión reducida. Esto proporciona 0,56 g de ácido 11-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-penta-acetildihexilcarbamoil)undecanoico. PM: 603,66; EM: 604,22 ($M+H^+$).

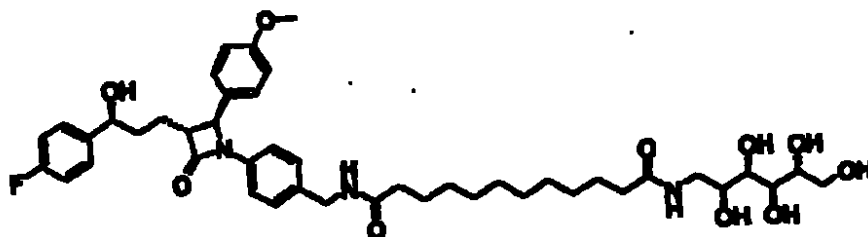
25

2.) Acetato de ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-tetra-acetoxi-6-(11-{4-[(2*S*,3*R*)-3-[(*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoacetidin-1-il]bencilcarbamoil}-undecanoilamino)hexilo (IV; R = acetilo):



A temperatura ambiente se disuelven 87 mg de amina II en 3 ml de dimetilformamida seca, y se añaden 120 mg del ácido carboxílico descrito anteriormente, 31 mg de N-hidroxibenzotriazol y 39 mg de N-etil-N'-(3-
 5 dimetilaminopropil)carbodi-imida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente y después se concentra a presión reducida. El residuo se suspende en acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico. La mezcla después se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. Esto proporciona 90 mg de acetato de ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-tetra-
 10 acetoxi-6-(11-{4-[(2*S*,3*R*)-3-[(*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoacetidin-1-il]benzilcarbamoil]undecanoilamino)hexil). PM: 1020,16.

3.) 4-[(2*S*,3*R*)-3-[(*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoacetidin-1-
 15 il]benzilamida-((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amida del ácido dodecanolco (I):



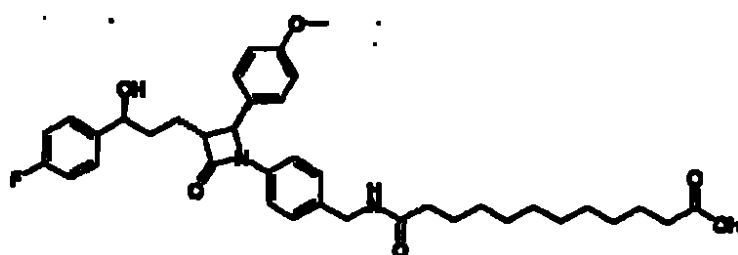
Se tratan 90 mg del compuesto descrito anteriormente con guanidina en una mezcla de etanol y diclorometano. Esto proporciona el derivado glucamínico de PM
 809,97.

20

Proceso B:

1.) Ácido 11-{4-[(2*S*,3*R*)-3-[(*S*)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoacetidin-1-il]benzilcarbamoil}undecanolco (VI):

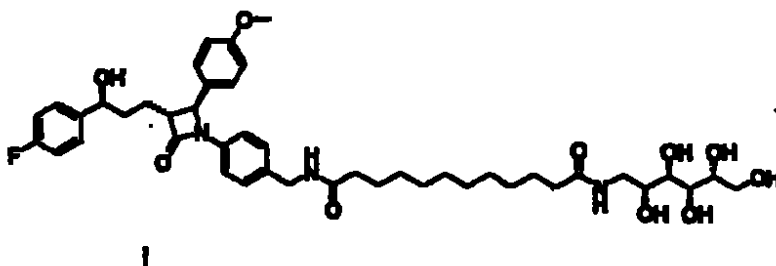
18



Se añade una solución de 70 mg de amina I y 23 μ l de trietilamina en 1 ml de dimetilformamida a una solución de 371 mg de ácido dodecanoico, 63 μ l de diisopropilcarbodiimida y 55 mg de hidroxibenzotriazol en 2 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 h. La solución de la reacción se concentra y separa por HPLC (Knauer Eurospher-100-10-C18, agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)/acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,1%) = 80/20 $\rightarrow$ 10/90). Esto proporciona el producto de peso molecular 646,81 ($C_{32}H_{47}F_1N_2O_6$); EM (IES) 647,35 ($M+H^+$).

10

2.) 4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoacetidin-1-il]benclamida-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)amida del ácido dodecanoico (I):



15

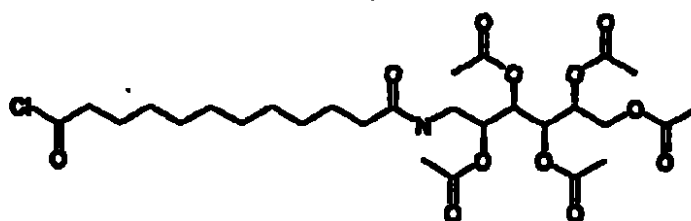
Como se describe anteriormente para otras reacciones de acoplamiento, la reacción del ácido VI con glutamina (VII; R = H) y HOBt/EDC en DMF proporciona el compuesto I (R = H).

Si, en lugar de glutamina, se usa un derivado de glutamina protegido, por ejemplo VII (R = acetilo), se obtiene el compuesto la donde R = acetilo.

20

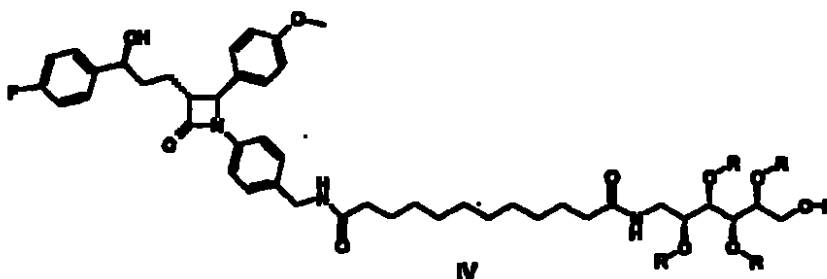
Proceso C:

1.) Acetato de ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5-tetra-acetoxi-6-(11-clorocarbonilundecanollamino)hexilo (VIII; R = acetilo):



El compuesto de la fórmula II (R = acetilo) se disuelve en tetrahidrofurano y lentamente se añade cloruro de tionilo; la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentra después a presión reducida y el producto crudo se usa para la siguiente etapa.

2.) Acetato de ((2R,3R,4R,5S)-2,3,4,5-tetra-acetoxi-6-(11-{4-[(2S,3R)-3-[(S)-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-2-(4-metoxifenil)-4-oxoacetidin-1-il]bencilcarbamol}-undecanollamino)hexilo (IV; R = acetilo):



10

A temperatura ambiente, se añade amina I al cloruro del ácido que se muestra anteriormente en una mezcla de piridina y diclorometano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Procedimientos posteriores proporcionan la amida IV en la que R = acetilo.

15

Usando el método que se describe anteriormente, se examinó la actividad del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención:

Efecto de la absorción de colesterol + excreción del ácido ³H-taurocólico usando excremento fecal de ratones, ratas o hámsters

20

Se mantienen ratones NMRI, ratas Wistar o hámsters Golden Syrian (en grupos de n = 4-6) en jaulas metabólicas, donde se les administra una dieta estándar (Altromin, Lage (Lippe)). La tarde antes de la administración de los marcadores radioactivos (¹⁴C-colesterol), se retira la comida y los animales se adaptan a parrillas.

Además, los animales se marcan s.c. con ^3H -TCA (ácido taurocólico) (por ejemplo 1 μCi /ratón hasta 5 μCi /rata) 24 horas antes de la administración peroral de la comida experimental (^{14}C -colesterol en Intralipid® 20, Pharmacia-Upjohn).

5 Test de absorción de colesterol: se administran 0,25 ml/ratón de Intralipid® 20 (Pharmacia-Upjohn) (a la que se ha añadido 0,25 μCi de ^{14}C -colesterol en 0,1 mg de colesterol) mediante cebado.

10 Las sustancias de experimentación se preparan por separado en metilcelulosa al 0,5% (Sigma)/Solutol al 5% (BASF, Ludwigshafen) o un vehículo adecuado. El volumen de administración de la sustancia de experimentación es de 0,5 ml/ratón. La sustancia de experimentación se administra inmediatamente antes de la comida de experimentación (Intralipid marcado con ^{14}C -colesterol) (test de absorción de colesterol).

Las heces se recogen durante un periodo de 24 horas: se determina la eliminación fecal de ^{14}C -colesterol y ácido ^3H -taurocólico (TCA) después de 24 horas.

15 Los hígados se extraen y homogenizan, y se incineran alícuotas en un oximate (Modelo 307, Packard) para determinar la cantidad de ^{14}C -colesterol que había sido captada/absorbida.

Evaluación:

20 Muestras fecales:

Se determina el peso total, la muestra se completa con agua hasta un volumen definido y después se homogeniza, y una alícuota se evapora a sequedad e incinera en un oximate (Modelo 307 de Packard para la incineración de muestras marcadas radiactivamente): la cantidad de ^3H -H₂O Y ^{14}C -CO₂ se extrapola para la cantidad de 25 ácido ^3H -taurocólico y ^{14}C -colesterol, respectivamente, que se excreta (técnica de isótopos duales). Se interpolan los valores de DE₂₀₀ a partir de una curva de efecto en función de la dosis como las dosis a las que se dobla la excreción de TCA o colesterol, basándose en un grupo control tratado al mismo tiempo.

30 Muestras de hígado:

La cantidad de ^{14}C -colesterol captada por el hígado se basa en la dosis administrada. Los valores de DE₅₀ se interpolan de una curva de efecto en función de la dosis como la dosis a la que se reduce a la mitad (50%) la captación de ^{14}C -colesterol por el hígado, basándose en un grupo control.

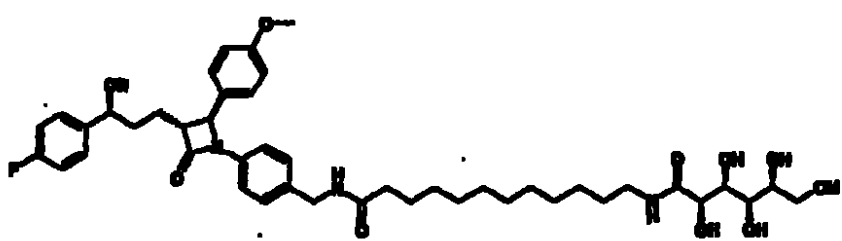
El valor de DE₅₀ a continuación demuestra la actividad del compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención

	<u>Nº de ejemplo</u>	<u>DE₅₀ (hígado) [mg/ratón]</u>
5	I	0,005

Como puede verse en la tabla, el compuesto de la fórmula I tiene una muy buena acción de reducción de colesterol.

La solubilidad del compuesto I y del compuesto comparativo C1 se analizó de la forma siguiente:

El compuesto comparativo seleccionado era el compuesto del documento WO 02/50027 con la estructura más similar:



C1

Se pesaron exactamente 0,5 mg del compuesto a analizar en un tubo Eppendorf, y se añadieron 0,5 ml del disolvente en cuestión (tampón acuoso). Después se introdujo el tubo Eppendorf en un termomezclador y se agitó a 25°C a 1400 rpm durante 4 horas.

Después se introdujo el tubo Eppendorf en una centrifugadora. Después del centrifugado, se usó una alícuota del sobrenadante para determinar la cantidad disuelta, usando análisis por HPLC/UV. La tabla a continuación muestra los resultados obtenidos:

	Ejemplo 1	C1
Condiciones de pH	Solubilidad en $\mu\text{g/ml}$	Solubilidad en $\mu\text{g/ml}$
Agua (pH)	3 (6,8)	< 1
pH 1,2	3	< 1
pH 4,5	4	< 1
pH 6,8	2	< 1
pH 8,0	2	< 1
FaSSIF	28	5
FeSSIF	454	18

Se determinó que la solubilidad del Ejemplo 1 en los disolventes fisiológicos FaSSIF y FeSSIF (para la composición y preparaciones véase Physiologically based dissolution tests – Experiences with poorly soluble drugs, January 2000, Shaker, ISBN: 3-8265-6962-8) era de 28 y 454 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, mientras que los valores correspondientes de C1 eran 5 y 18 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Esta solubilidad significativamente diferente podría confirmarse también durante una repetición de las pruebas (43/290 $\mu\text{g/ml}$ comparado con 6/20 $\mu\text{g/ml}$).

En consecuencia, el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención tiene una solubilidad de 6 a 16 veces mayor que el compuesto comparativo de la fórmula C1. En consecuencia, el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención tiene una disponibilidad mejor en forma disuelta en el sitio de acción. Al contrario que las sustancias más deficientemente solubles, incluso cualquier dosis más elevada pueden administrarse incluso cualquier dosis completamente para su interacción con el sistema de transporte en cuestión. Basándose en el volumen disponible de 250 ml (Biopharmaceutical Classification System), las dosis de hasta ~ 100 mg son solubles, mientras que en el caso de C1 en el mejor de los casos únicamente serían solubles dosis en el intervalo de 5 mg (en el peor caso únicamente 1,25 mg).

Se analizó la estabilidad del compuesto 1 y la del compuesto comparativo C1 en solución de la forma siguiente:

La estabilidad del compuesto I disuelto y del C1 disuelto se determinó en tampones acuosos en el intervalo de pH de 1,2-8,0. Se pesó 1 mg del compuesto en cuestión en un matraz de medición de 5 ml. Se usó una pequeña cantidad de acetonitrilo para disolver la sustancia. Después se llenó el matraz hasta la marca con el tampón acuoso. Se centrifugó el compuesto precipitado y después se analizó el

sobrenadante transparente para determinar la estabilidad en solución para 24 horas a 37°C. Las muestras se evaluaron usando HPLC/UV. Los resultados obtenidos para el ejemplo I y C1 se muestran en la tabla siguiente:

	Ejemplo 1	C1
Condiciones de pH	Aumento del área de las impurezas en porcentaje	Aumento del área de las impurezas en porcentaje
pH 1,2	4,9	13,3
pH 6,8	0	0,5
pH 8,0	0,2	4,6

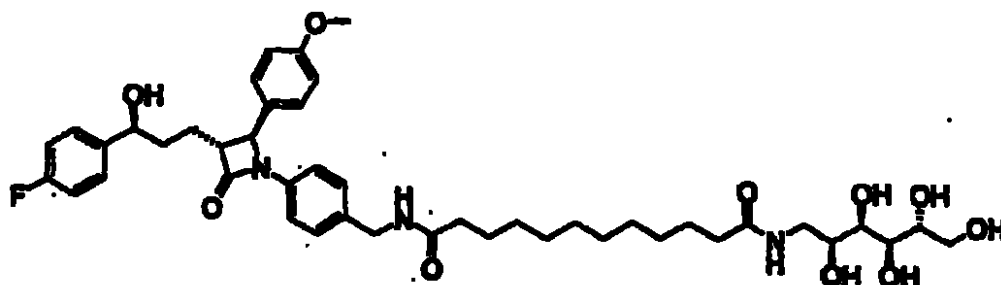
5

De este modo, dependiendo del pH, el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la invención es al menos 2,7 veces más estable que C1 y, en consecuencia, forma mejores subproductos que C1. Cantidades menores de subproductos con acción sistémica significan un potencial reducido de efectos secundarios indeseables.

10

REIVINDICACIONES

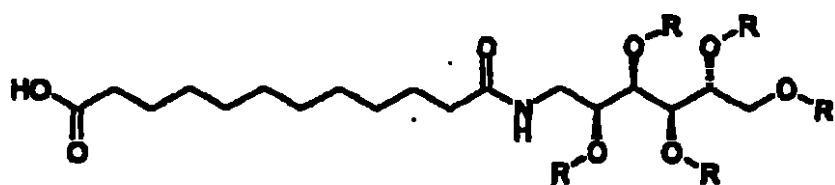
1. Un compuesto de la fórmula I



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un medicamento, que comprende el compuesto según la reivindicación 1.
3. Un medicamento, que comprende el compuesto según la reivindicación 1 y al
10 menos un compuesto activo adicional.
4. Un medicamento según la reivindicación 3, que comprende, como compuesto activo adicional, uno o más compuestos que normalizan el metabolismo lipídico.
- 15 5. Un medicamento según la reivindicación 3 ó 4, que comprende, como compuesto activo adicional, uno o más antidiabéticos, compuestos activos como hipoglucemiantes, fármacos antiadiposos, anoréxicos, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP,
20 Inhibidores de la absorción de ácidos biliares, Inhibidores de CETP, adsorbedores poliméricos de ácidos biliares, inductores de los receptores de LDL, Inhibidores de ACAT, antioxidantes, Inhibidores de lipoproteína lipasa, inhibidores de ATP citrato llaasa, Inhibidores de escualeno sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), Inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, Inhibidores
25 de α -glucosidasa, compuestos activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, antagonistas del receptor canabinoide 1, antagonistas del receptor de MCH, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de THF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, derivados de GLP-1, agonistas de urocortina, agonistas de

- $\beta 3$, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos liberadores de hormonas de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de proteína 2 ó 3 de desacoplamiento, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, inhibidores de 11β -HSD1, inhibidores de ACC, inhibidores de DPP-IV, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.
- 5
- 10 6. Un compuesto según la reivindicación 1 para usarse como medicamento para el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico.
7. Un proceso para preparar un medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y dar a esta mezcla una forma adecuada para su administración.
- 15
8. El uso del compuesto según la reivindicación 1 para preparar un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia.
- 20
9. El uso del compuesto según la reivindicación 1 para preparar un medicamento para reducir la concentración de colesterol en suero.
10. El uso del compuesto según la reivindicación 1 para preparar un medicamento para tratar síntomas de aterosclerosis.
- 25
11. El uso del compuesto según la reivindicación 1 para preparar un medicamento para tratar la resistencia a la insulina.
- 30 12. Un intermedio de la fórmula III

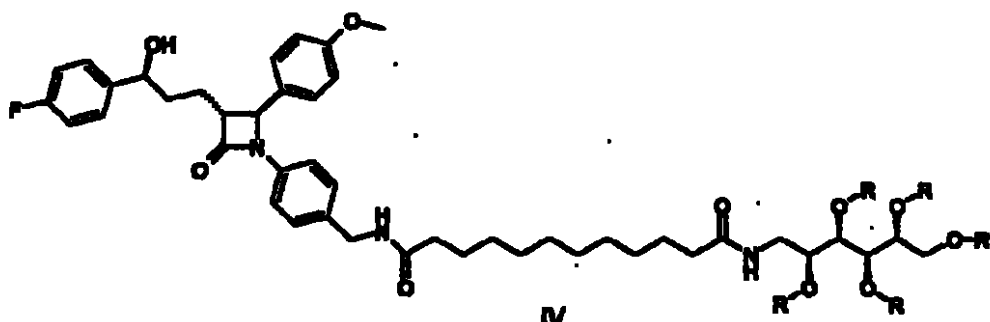
26



111

en el que R es acetilo, benzilo, aril(alquil C₁-C₁₂)arilo, alquilo C₁-C₁₂.

13. Un Intermedio de la fórmula IV

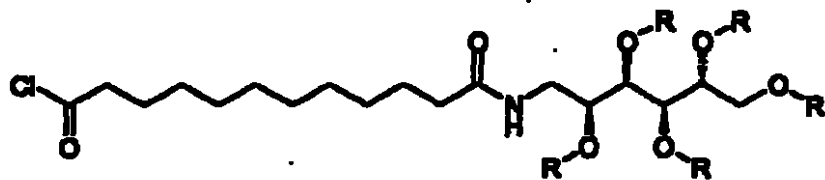


N

5

en el que R es acetilo, benzoilo, aril(alquil C₁-C₁₂)arilo, alquilo C₁-C₁₂.

14. Un intermedio de la fórmula VIII



viii

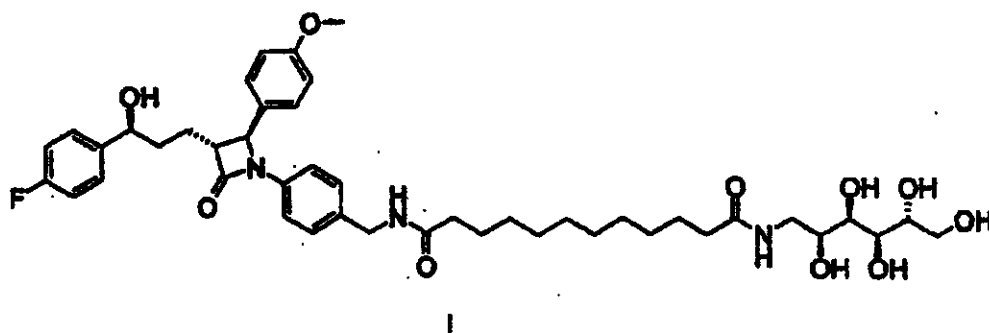
10 en el que R es acetilo, benzoilo, aril(alquilo C₁-C₁₂)arilo, alquilo C₁-C₁₂.

RESUMEN

5 **NUEVA DIFENILAZETIDINONA CON CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS
MEJORADAS, CORRESPONDIENTE MÉTODO DE PRODUCCIÓN,
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DICHO COMPUESTO Y SU USO**

La invención se refiere a una nueva difenilazetidinona, a un método para su
producción, a medicamentos que contienen dicho compuesto y a su uso. La invención
se refiere al compuesto de la fórmula general (I)

10



además de a sus sales fisiológicamente compatibles. Dicho compuesto es adecuado,
para uso, por ejemplo, como hipolipemiante.

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP200 4 / 0 0 2 6 9 0

Internationales Aktenzeichen

16 MAR 2004

16. 03. 2004

Internationales Anmeldedatum

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
(falls gewünscht) (max. 12 Zeichen) 2003/0028

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Neues Diphenylazetidinon mit verbesserten physiologischen Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und dessen Verwendung

Feld Nr. II ANMELDER

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Brüningsstraße 50
65928 Frankfurt

Deutschland

Telefonnr.:
(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☒ Alle Bestimmungsgestatten

☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

JAEHNE, Gerhard
Seebachstraße 22
65928 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☐ Anmelder und Erfinder

☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsgestatten

☐ Alle Bestimmungsgestatten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zustellfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☐ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter...

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Aventis Pharma Deutschland GmbH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Telefonnr.:
(069) 305-12104

Telefaxnr.: (069) 357175

Fernschreiber:

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Form PCT/RO/101 (Blatt 1) (Januar 2004)

Siehe Anmerkungen zu diesem Antragformular

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER*Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.*

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

FRICK, Wendell
Schommühlstraße 3
85510 Hünstetten-Beuerbach
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LINDENSCHMIDT, Andreas
Brahmstr. 4
65812 Bad Soden
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

FLOHR, Stefanie
St. Galler Ring 142
CH-4054 Basel
SCHWEIZ

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HEUER, Hubert
Am Sportfeld 74
55270 Schwabenheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHAEFER, Hans-Ludwig
Steingasse 7
65239 Hochheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

KRAMER, Werner
Henry-Molsand-Straße 19
55130 Mainz-Laubenheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GALIA, Eric
Wilhelm Busch Str. 19
60431 Frankfurt
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GLOMBIK, Helner
Am Lotzenwald 42
65719 Hofheim
DEUTSCHLAND

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☐ Anmelder und Erfinder
☒ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungs- des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ Alle Bestimmungsstaaten

☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V

BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
 ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
 ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI

PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 1. April 2003 (01.04.2003)	10314810.5	DE		
Item(2)				
Item(3)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übersmitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

☐ sämtliche Zeilen
 ☐ Zeile (1)
 ☐ Zeile (2)
 ☐ Zeile (3)
 ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchenzuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehördeauftrag oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII

ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an):

☐ Feld Nr. VIII (i)	Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders	:	Anzahl der Erklärungen
☐ Feld Nr. VIII (ii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten	:	
☐ Feld Nr. VIII (iii)	Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen	:	
☐ Feld Nr. VIII (iv)	Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)	:	
☐ Feld Nr. VIII (v)	Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuschädlichkeit	:	

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive
Erklärungsblätter): : 5
Beschreibung (ohne
Sequenzprotokollanteil): : 27
Ansprüche: : 4
Zusammenfassung: : 1
Zeichnungen: :
Teilkassett: : 37
Sequenzprotokoll :
Diesbezügliche Tabellen :
(für beide, Anzahl der Blätter, soweit
auf Papier eingereicht wird,
unabhängig davon, ob zusätzlich
auch in computer- lesbarer Form
eingereicht wird; siehe unter (c))
Gesamtanzahl: :

(b) ☐ ausschließlich in computerisierbarer
Form (Abschnitt 801 (a)(i))

(i) ☐ Sequenzprotokolle
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in computerisierbarer Form
(Abschnitt 801 (a)(i))

(i) ☐ Sequenzprotokolle
(ii) ☐ diesbezügliche Tabellen
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-
ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden
☐ Sequenzprotokolle:
☐ diesbezügliche Tabellen:
(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii)
und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

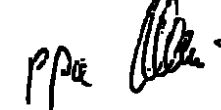
Abbildung der Zeichnungen, die mit der
Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden
Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen
an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl
der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung :
2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls
vorhanden): :
5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende
Zeilennummern(n) gekennzeichnet :
7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die
folgende Sprache: :
8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen
oder anderem biologischen Material :
9. ☐ Sequenzprotokolle in computerisierbarer Form
(Art und Anzahl der Datenträger) :
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen
Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der
internationalen Anmeldung) :
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte
angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich,
soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der
internationalen Recherche nach Regel 13ter :
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die
Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten
Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :
10. ☐ Tabellen in computerisierbarer Form im Zusammenhang mit
Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) :
(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen
Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als
Teil der internationalen Anmeldung) :
(ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte
angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich,
soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der
internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die
Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten
Tabellen identisch ist (sind) :
11. ☐ Sonstige (nennen auführen): :

Anzahl

Sprache, in der die
internationale Anmeldung
eingereicht wird: deutsch**Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS**Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag
ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

Aventis Pharma Deutschland GmbH



Dr. Wein



Dr. Rupp

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: (16.03.04) 16 MAR 2004		2. Zeichnungen ☐ eingegangen: ☐ nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:		
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:		
5. Internationale Recherchenbehörde ISA/ (falls zwei oder mehr zuständig sind):	6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben	

Datum des Eingangs des Aktenexemplars
beim Internationalen Büro:

PATENT COOPERATION TREATY

RU

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
Patent- und Lizenzabteilung
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
Germany

Date of mailing (day/month/year) 18 May 2004 (18.05.2004)	Eing.: 28. Mai 2004	
Applicant's or agent's file reference 2003/0028	☐ wv. ☒ ablegen ☐ Vert. w. d. Vorn. / eingesch.	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2004/002690	International filing date (day/month/year) 16 March 2004 (16.03.2004)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 April 2003 (01.04.2003)	
Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH		

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denotes a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 April 2003 (01.04.2003)	103 14 610.5	DE	07 May 2004 (07.05.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.80	Authorized officer Alexandre BOUVIER (Fax 338-7080) Telephone No. (41-22) 338 8785
--	--

65 ~~85~~

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	✓
MODELO DE UTILIDAD	()	✓
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	✓
- Descripción de la invención.	()	✓
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	✓
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	✓
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: 

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA DEUTCHLAND GMBH

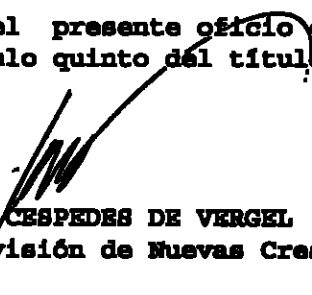
REFERENCIA	Radicación No.	5 98784
	Solicitud internacional	EP2004/002690
	Fecha inicio fase nacional	01/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11799

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 06 DIC 2005
adpal