

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

05-129035

54. TITULO SALES FARMACEUTICAMENTE UTILES DE DERIVADOS DE ACIDO CARBOXILICO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

S.S

26-01-66 (-)

PETITORIO

AS: 99.902


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05129035 00000000

Folios: 91

Fecha (AMD): 2005-12-22 15:48:18

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

18-01-06

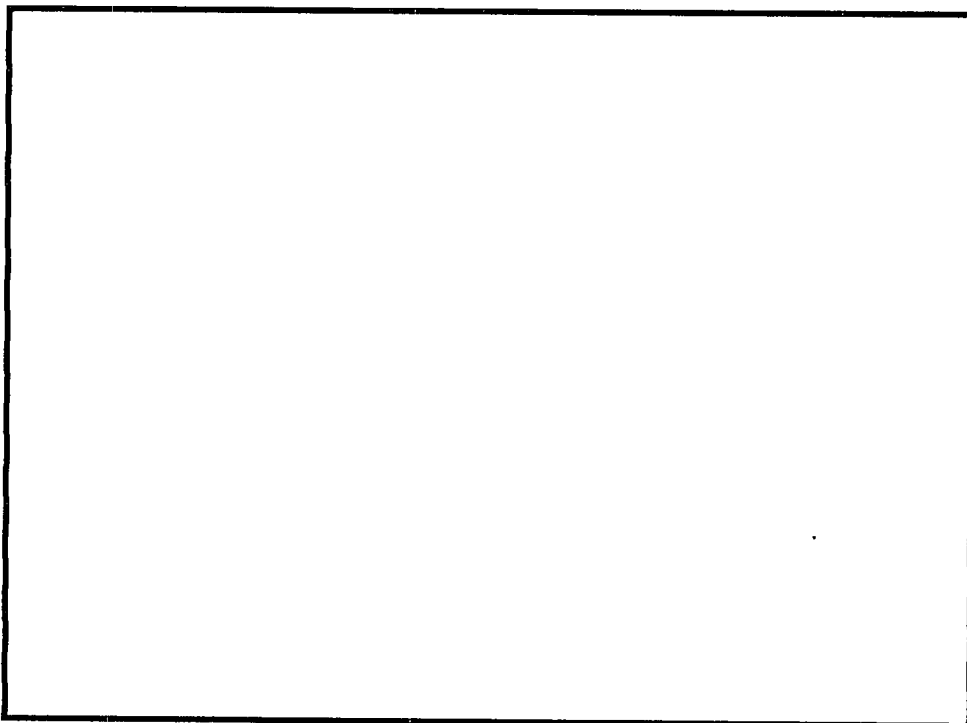
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-1-51 85 Södertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>80.410.337 TP 57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Carl-Johan Aurell, Mikael Dahlström, Eva-Lotte Lindstedt Alstermark, Anna Minidis, Bengt Ohlsson, Erica Stahle Dirección: AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje, Suecia (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2004/000964</u> Fecha <u>16-06-2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/110984 A1</u> Fecha <u>23-12-2004</u>			
Título (54): <u>SALES FARMACÉUTICAMENTE ÚTILES DE DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/16; C07C 235/20 A61P 3/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>GB</u>	<u>18-06-2003</u>	<u>0314129.8</u>
9 Comprobante de pago No. <u>05-90/201</u> Fecha <u>20-12-2005</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia Autenticada**
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:

Juan Pablo Cadena Sarmiento

C.C. 80.410.337 de Usaquén T.P. 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

3
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05129035 00000000 Folios: 91
Fecha (UND): 2005-12-22 15:48:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 90,201
FECHA : NOVIEMBRE 24 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30859389	24/11/2005	23,515,060.00

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

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

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Folio A. ~~hazfeli~~
~

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 December 2004 (23.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/110984 A1

(51) International Patent Classification: C07C 235/20,
A61K 31/16, A61P 3/00

MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PK, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SL, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SI2004/000964

(22) International Filing Date: 16 June 2004 (16.06.2004)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CO, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 03/11/2003 18 June 2003 (18.06.2003) GB

Declaration under Rule 4.17:

(71) Applicant (for all designated States except US): AstraZeneca AB [SI/SI]; S-151 85 Södertälje (SI).

as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations: 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, GR, GU, 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, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CO, CM, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): AURELI, Carl-Johan [SI/SI]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SI); DAHLSTRÖM, Mikael [FI/SI]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SI); LINDSTHJYT-ALSTERMARK, Eva-Lotte [SI/SI]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SI); MINIDIS, Anna [SI/SI]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SI); OHLSSON, Bengt [SI/SI]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SI); STÅHLKE, Erika [SI/SI]; AstraZeneca R & D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SI).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SI).

Published:

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

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GU, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

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

(54) Title: PHARMACEUTICALLY USEFUL SALTS OF CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(57) Abstract: A compound selected from one or more of the following: a (1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid; an L-arginine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; a tert-butylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; a choline salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; an adamantylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; a N-benzyl-2-phenylethylammonium salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; a N-benzyl-2-(benzylamino)ethanaminium salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; or a tri(hydroxymethyl)methylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-(hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid.

WO 2004/110984 A1

5

Applicant: AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Sweden

Title: Pharmaceutically useful salts of carboxylic acid
derivates

Reference: 101078-1 UTL

Inventors: Carl-Johan Aurell, Mikael Dahlström, Eva-Lotte Lindstedt
Alstermark, Anna Minidis, Bengt Ohlsson, Erica Ståhle

Pharmaceutically useful salts of carboxylic acid derivatives**Field of the invention**

5 The present invention relates to certain novel salts of (2S)-3-(4-(2-[amino]-2-oxoethoxy)phenyl)-2-ethoxypropanoic acid derivatives, to processes for preparing such compounds, to their utility in treating clinical conditions including lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance and other manifestations of the metabolic syndrome, to methods for their therapeutic use and to pharmaceutical
10 compositions containing them.

Background of the invention

The metabolic syndrome including type 2 diabetes mellitus, refers to a cluster of
15 manifestations including insulin resistance with accompanying hyperinsulinaemia, possibly type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, central (visceral) obesity, dyslipidaemia observed as deranged lipoprotein levels typically characterised by elevated VLDL (very low density lipoproteins), small dense LDL particles and reduced HDL (high density lipoprotein) concentrations and reduced fibrinolysis.

20

Recent epidemiological research has documented that individuals with insulin resistance run a greatly increased risk of cardiovascular morbidity and mortality, notably suffering from myocardial infarction and stroke. In type 2 diabetes mellitus atherosclerosis related conditions cause up to 80% of all deaths.

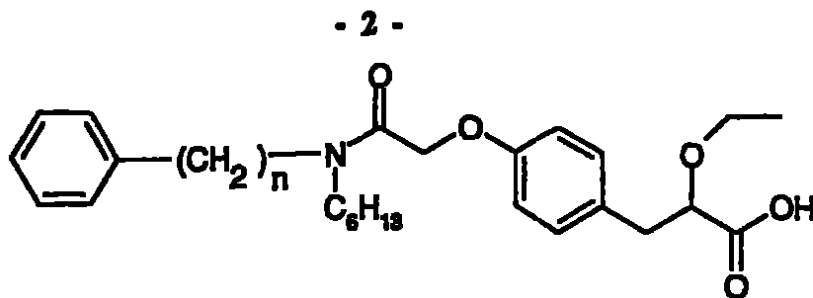
25

In clinical medicine there is awareness of the need to increase the insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome and thus to correct the dyslipidaemia which is considered to cause the accelerated progress of atherosclerosis. However, currently this is not a universally accepted diagnosis with well-defined pharmacotherapeutic indications.

30

Co-pending PCT application No. PCT/GB02/05743 discloses compounds of formula A

6



wherein n is 1 or 2 and optical isomers and racemates thereof, pharmaceutically acceptable salts, solvates, crystalline forms and prodrugs thereof are highly potent PPAR α modulators. PPAR is short peroxisome proliferator-activated receptors (for for a review of the PPARs see T. M. Willson et al, J Med Chem 2000, Vol 43, 527). These compounds are effective in treating conditions associated with insulin resistance. Specific pharmaceutically acceptable salts of compounds of the formula A are not disclosed in PCT/GB02/05743. Further, no information is provided in relation to how crystalline forms of compounds of the formula A, and particularly salts thereof, may be prepared. The compound in which n is 2 is prepared as the free acid in this application. However, this compound is a syrup and is thus not suitable for use in pharmaceutical formulations. Therefore there exists a need for a derivative of this compound which has physical and chemical properties suitable for use in pharmaceutical formulations. Attempts were made to produce salts with many different counter-ions. However, most were unsatisfactory for one of the following reasons. A salt could not be formed in the solid state or if formed the salt was amorphous with a low glass transition temperature.

In the formulation of drug compositions, it is important for the drug substance to be in a form in which it can be conveniently handled and processed. This is of importance, not only from the point of view of obtaining a commercially-viable manufacturing process, but also from the point of view of subsequent manufacture of pharmaceutical formulations comprising the active compound.

Further, in the manufacture of drug compositions, it is important that a reliable, reproducible and constant plasma concentration profile of drug is provided following administration to a patient.

Chemical stability, solid state stability, and "shelf life" of the active ingredients are also very important factors. The drug substance, and compositions containing it, should preferably be

capable of being effectively stored over appreciable periods of time, without exhibiting a significant change in the active component's physico-chemical characteristics (e.g. its chemical composition, density, hygroscopicity and solubility).

- 5 Moreover, it is also important to be able to provide drug in a form which is as chemically pure as possible.

The skilled person will appreciate that, typically, if a drug can be readily obtained in a stable form, such as a stable crystalline form, advantages may be provided, in terms of ease of
10 handling, ease of preparation of suitable pharmaceutical formulations, and a more reliable solubility profile.

Description of the invention

- 15 The present invention provides a compound selected from one or more of the following:

- a (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
- an L-arginine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid;
- 20 a *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid;
- a choline salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
- 25 an adamantylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
- a *N*-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
- a *N*-benzyl-2-(benzylamino) ethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
- 30 or

a tris(hydroxymethyl)methylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid.

We have found that certain compounds of the invention have the advantage that they may be
5 prepared in crystalline form.

According to a further aspect of the invention there is provided a compound of the invention in substantially crystalline form.

10 Although we have found that it is possible to produce compounds of the invention in forms which are greater than 80% crystalline, by "substantially crystalline" we include greater than 20%, preferably greater than 30%, and more preferably greater than 40% (e.g. greater than any of 50, 60, 70, 80 or 90%) crystalline.

15 According to a further aspect of the invention there is also provided a compound of the invention in partially crystalline form. By "partially crystalline" we include 5% or between 5% and 20% crystalline.

The degree (%) of crystallinity may be determined by the skilled person using X-ray powder
20 diffraction (XRPD). Other techniques, such as solid-state NMR, FT-IR, Raman spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC) and microcalorimetry, may also be used.

Compounds of the invention, and particularly crystalline compounds of the invention, may have improved stability when compared to compounds disclosed in PCT/GB02/05743.

25

The term "stability" as defined herein includes chemical stability and solid state stability.

By "chemical stability", we include that it may be possible to store compounds of the invention in an isolated form, or in the form of a formulation in which it is provided in
30 admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or adjuvants (e.g. in an oral dosage form, such as a tablet, capsule etc.), under normal storage conditions, with an insignificant degree of chemical degradation or decomposition.

- 5 -

By "solid state stability", we include that it may be possible to store compounds of the invention in an isolated solid form, or in the form of a solid formulation in which it is provided in admixture with pharmaceutically acceptable carriers, diluents or adjuvants (e.g. in an oral dosage form, such as a tablet, capsule etc.), under normal storage conditions, with an insignificant degree of solid state transformation (e.g. crystallisation, recrystallisation, solid state phase transition, hydration, dehydration, solvation or desolvation).

Examples of "normal storage conditions" include temperatures of between minus 80 and plus 50°C (preferably between 0 and 40°C and more preferably room temperatures, such as 15 to 30°C), pressures of between 0.1 and 2 bars (preferably at atmospheric pressure), relative humidities of between 5 and 95% (preferably 10 to 60%), and/or exposure to 460 lux of UV/visible light, for prolonged periods (i.e. greater than or equal to six months). Under such conditions, compounds of the invention may be found to be less than 15%, more preferably less than 10%, and especially less than 5%, chemically degraded/decomposed, or solid state transformed, as appropriate. The skilled person will appreciate that the above-mentioned upper and lower limits for temperature, pressure and relative humidity represent extremes of normal storage conditions, and that certain combinations of these extremes will not be experienced during normal storage (e.g. a temperature of 50°C and a pressure of 0.1 bar).

It may be possible to crystallise salts of compounds of formula A with or without the presence of a solvent system (e.g. crystallisation may be from a melt, under supercritical conditions, or achieved by sublimation). However, we prefer that crystallisation occurs from an appropriate solvent system.

According to a further aspect of the invention, there is provided a process for the preparation of a crystalline compound of the invention which comprises crystallising a compound of the invention from an appropriate solvent system.

Crystallisation temperatures and crystallisation times depend upon the salt that is to be crystallised, the concentration of that salt in solution, and the solvent system which is used.

Crystallisation may also be initiated and/or effected by way of standard techniques, for example with or without seeding with crystals of the appropriate crystalline compound of the invention.

- 5 Different crystalline forms of the compounds of the invention may be readily characterised using X-ray powder diffraction (XRPD) methods, for example as described hereinafter.

In order to ensure that a particular crystalline form is prepared in the absence of other crystalline forms, crystallisations are preferably carried out by seeding with nuclei and/or seed
10 crystals of the desired crystalline form in substantially complete absence of nuclei and/or seed crystals of other crystalline forms. Seed crystals of appropriate compound may be prepared, for example, by way of slow evaporation of solvent from a portion of solution of appropriate salt.

- 15 Compounds of the invention may be isolated using techniques which are well known to those skilled in the art, for example decanting, filtering or centrifuging.

Compounds may be dried using standard techniques.

- 20 Further purification of compounds of the invention may be effected using techniques, which are well known to those skilled in the art. For example impurities may be removed by way of recrystallisation from an appropriate solvent system. Suitable temperatures and times for the recrystallisation depend upon the concentration of the salt in solution, and upon the solvent system which is used.

25

When compounds of the invention are crystallised, or recrystallised, as described herein, the resultant salt may be in a form which has improved chemical and/or solid state stability, as mentioned hereinbefore.

- 30 Compounds of the invention have the advantage that they may be more efficacious, be less toxic, be longer acting, have a broader range of activity, be more potent, produce fewer side effects, be more easily absorbed, and/or have a better pharmacokinetic profile (e.g. higher oral bioavailability and/or lower clearance), than, and/or have other useful pharmacological,

physical, or chemical, properties over, compounds known in the prior art. Compounds of the invention may have the further advantage that they may be administered less frequently than compounds known in the prior art.

5 Compounds of the invention may also have the advantage that they are in a form which provides for improved ease of handling. Further, compounds of the invention have the advantage that they may be produced in forms which may have improved chemical and/or solid state stability (including e.g. due to lower hygroscopicity). Thus, such compounds of the invention may be stable when stored over prolonged periods.

10

Compounds of the invention may also have the advantage that they may be crystallised in good yields, in a high purity, rapidly, conveniently, and at a low cost.

The compounds of the present invention have activity as medicaments. In particular the
15 compounds are highly potent agonists of PPAR α . In addition the compounds are also agonists of PPAR γ . The term agonists as used herein, includes partial agonists.

It will also be understood that certain crystalline compounds of the present invention may exist in solvated, for example hydrated, as well as unsolvated forms. It is to be understood
20 that the present invention encompasses all such solvated and unsolvated forms.

The present invention also provides the following embodiments.

A (1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-
25 phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values at 20.0, 11.0, 6.5, 4.41, 4.04 and 3.90Å.

A (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure A.

5 A L-arginine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure B.

A *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid characterised by an X-ray powder diffraction pattern
10 characterised by peaks with d-values at 18.7, 11.5, 5.9, 5.5, 4.71 and 4.08 Å.

A *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure C.

15 An adamantylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid.

A *N*-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in
20 figure D.

A *N*-benzyl-2-(benzylamino)ethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure E.

25

Methods of preparation

The compounds of the invention are prepared by dissolving (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid in an inert solvent at a temperature in
30 the range of 0-100°C and then adding the appropriate amine either neat or as a solution in an inert solvent and isolating the solid salt. The salt may be isolated by cooling the reaction solution and optionally seeding the solution with the desired product and/or concentrating the solution. Optionally the product may be isolated by adding an antisolvent to a solution of the

product in an inert solvent. The solid may be collected by methods known to those skilled in the art for example filtration or centrifugation.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid and *tert*-butylamine in an inert solvent, particularly acetone and isolating the product. Particularly an equivalent of *tert*-butylamine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid and (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine in an inert solvent, particularly ethyl acetate and isolating the product. Particularly an equivalent of (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid and (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine in an inert solvent, particularly ethyl acetate or isopropyl acetate, and isolating the product. Particularly an equivalent of (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid and *L*-arginine in an inert solvent, particularly ethanol or propan-2-ol and isolating the product. Particularly an equivalent of *L*-arginine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid and choline in an inert solvent and isolating the product. Particularly an equivalent of choline is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid and tris(hydroxymethyl)methylamine and isolating the product. Particularly an equivalent of tris(hydroxymethyl)methylamine is used.

The expression "inert solvent" refers to a solvent that does not react with the starting materials, reagents, intermediates or products in a manner which adversely affects the yield of the desired product.

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered via the oral, parenteral, intravenous, intramuscular, subcutaneous or in other injectable ways, buccal, rectal, vaginal, transdermal and/or nasal route and/or via inhalation, in the form of pharmaceutical preparations in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

Suitable daily doses of the compound of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.0001-100 mg/kg body weight, preferably 0.001-10 mg/kg body weight.

Oral formulations are preferred particularly tablets or capsules which may be formulated by methods known to those skilled in the art to provide doses of the active compound in the range of 0.5mg to 500mg for example 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg and 250mg.

According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including the compound of the invention in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.

Pharmacological properties

The compounds of the invention are useful for the prophylaxis and/or treatment of clinical conditions associated with inherent or induced reduced sensitivity to insulin (insulin resistance) and associated metabolic disorders (also known as metabolic syndrome). These clinical conditions will include, but will not be limited to, general obesity, abdominal obesity, arterial hypertension, hyperinsulinaemia, hyperglycaemia, type 2 diabetes and the dyslipidaemia characteristically appearing with insulin resistance. This dyslipidaemia, also

- 11 -

known as the atherogenic lipoprotein profile, is characterized by moderately elevated non-esterified fatty acids, elevated very low density lipoprotein (VLDL) triglyceride rich particles, high Apo B levels, low high density lipoprotein (HDL) levels associated with low apoAI particle levels and high Apo B levels in the presence of small, dense, low density lipoproteins (LDL) particles, phenotype B.

The compounds of the present invention are expected to be useful in treating patients with combined or mixed hyperlipidemias or various degrees of hypertriglyceridemias and postprandial dyslipidemia with or without other manifestations of the metabolic syndrome.

10 Treatment with the present compounds is expected to lower the cardiovascular morbidity and mortality associated with atherosclerosis due to their antidyslipidaemic as well as antiinflammatory properties. The cardiovascular disease conditions include macro-angiopathies of various internal organs causing myocardial infarction, congestive heart failure, cerebrovascular disease and peripheral arterial insufficiency of the lower extremities.

15 Because of its insulin sensitizing effect the compound is also expected to prevent or delay the development of type 2 diabetes from the metabolic syndrome and diabetes of pregnancy.

Therefore the development of long-term complications associated with chronic hyperglycaemia in diabetes mellitus such as the micro-angiopathies causing renal disease, retinal damage and peripheral vascular disease of the lower limbs are expected to be delayed.

20 Furthermore the compound may be useful in treatment of various conditions outside the cardiovascular system whether or not associated with insulin resistance, like polycystic ovarian syndrome, obesity, cancer and states of inflammatory disease including neurodegenerative disorders such as mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis.

25

The compounds of the present invention are expected to be useful in controlling glucose levels in patients suffering from type 2 diabetes.

The present invention provides a method of treating or preventing dyslipidemias, the insulin resistance syndrome and/or metabolic disorders (as defined above) comprising the administration of a compound of the present invention to a mammal (particularly a human) in need thereof.

The present invention provides a method of treating or preventing type 2 diabetes comprising the administration of an effective amount of a compound of the present invention to a mammal (particularly a human) in need thereof.

- 5 In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the present invention as a medicament.

In a further aspect the present invention provides the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of insulin resistance and/or
10 metabolic disorders.

Combination Therapy

The compounds of the invention may be combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of
15 atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity. The compound of the invention may be combined with another therapeutic agent that decreases the ratio of LDL:HDL or an agent that causes a decrease in circulating levels of LDL-cholesterol. In patients with diabetes mellitus the compound of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-
20 angiopathies.

A compound of the invention may be used alongside other therapies for the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications, these include biguanide drugs, for example metformin, phenformin and buformin, insulin (synthetic insulin
25 analogues, amylin) and oral antihyperglycemics (these are divided into prandial glucose regulators and alpha-glucosidase inhibitors). An example of an alpha-glucosidase inhibitor is acarbose or voglibose or miglitol. An example of a prandial glucose regulator is repaglinide or nateglinide.

- 30 In another aspect of the invention, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may be administered in association with a PPAR modulating agent. PPAR modulating agents include but are not limited to a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist, or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs

thereof. Suitable PPAR alpha and/or gamma agonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvates of such salts or prodrugs thereof are well known in the art. These include the compounds described in WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, WO 04/000790, WO 04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821, WO 02/096863, WO 03/051826, WO 02/085844, WO 01/040172, J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular the compounds described in the patent applications listed on page 634) and J Med Chem, 2000, 43, 527 which are all incorporated herein by reference. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazone (CS-011), netoglitazone (MCC-555), balaglitazone (DRF-2593, NN-2344), clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, pioglitazone, rosiglitazone, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 or TAK-654. Particularly a PPAR alpha and/or gamma and/or delta agonist refers to tesaglitazar ((S)-2-ethoxy-3-[4-(2-[4-methanesulphonyloxyphenyl]ethoxy)phenyl]propanoic acid) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In addition a compound of the invention may be used in conjunction with a sulfonylurea for example: glimepiride, glibenclamide (glyburide), gliclazide, glipizide, gliquidone, chloropropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibonuride, glisoxepid, glybutiazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypinamide, phenbutamide, tolcyclamide and tolazamide. Preferably the sulfonylurea is glimepiride or glibenclamide (glyburide). More preferably the sulfonylurea is glimepiride. The present invention includes administration of a compound of the present invention in conjunction with one, two or more existing therapies described in this combination section. The doses of the other existing therapies for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications will be those known in the art and approved for use by regulatory bodies for example the FDA and may be found in the Orange Book published by the FDA. Alternatively smaller doses may be used as a result of the benefits derived from the combination. The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a cholesterol-lowering agent. The cholesterol-lowering agents referred to in this application include but are not limited to inhibitors of HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase). Suitably the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of

atorvastatin, bervastatin, cerivastatin, dalvastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nivistatin, pravastatin and simvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, especially sodium or calcium, or a solvate thereof, or a solvate of such a salt. A particular statin is atorvastatin, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof. A more particular statin is atorvastatin calcium salt. A particularly preferred statin is, however, a compound with the chemical name (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]-pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid, [also known as (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[N-methyl-N-(methylsulfonyl)-amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or a solvate of such a salt. The compound (E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)-amino]-pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid, and its calcium and sodium salts are disclosed in European Patent Application, Publication No. EP-A-0521471, and in *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, (1997), 5(2), 437-444. This latter statin is now known under its generic name rosuvastatin.

In the present application, the term "cholesterol-lowering agent" also includes chemical modifications of the HMG-CoA reductase inhibitors, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with a bile acid sequestering agent, for example colestipol or cholestyramine or cholestyramine gel.

The present invention also includes a compound of the present invention in combination with an inhibitor of the ileal bile acid transport system (IBAT inhibitor).

Suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described, see for instance the compounds described in WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO 98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO 00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO 01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP489423, EP549967.

EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 and EP624596 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference. Further suitable compounds possessing IBAT inhibitory activity have been described in WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, 5 WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 and EP 597 107 and the contents of these patent applications are incorporated herein by reference.

10 Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiepinines, and the compounds described in the claims, particularly claim 1, of WO 00/01687, WO 96/08484 and WO 97/33882 are incorporated herein by reference. Other suitable classes of IBAT inhibitors are the 1,2-benzothiazepines; 1,4-benzothiazepines and 1,5-benzothiazepines. A further suitable class of IBAT inhibitors is the 1,2,5- 15 benzothiadiazepines.

One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3*R*,5*R*)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin-8-yl β -D-glucopyranosiduronic acid (EP 864 582). Other suitable IBAT inhibitors include one of: 20 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(carboxymethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2- 25 sulphoethyl)carbamoyl]methyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)-1'-phenyl-1'-[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]methyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; 30 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine; 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-(*R*)- α -[*N'*-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(5-carboxypentyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-2-fluorobenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-
10 carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(R)-(2-hydroxy-1-

carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-{(R)- α -[N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-hydroxy-1-
15 carbonyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-
tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]
benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{ α -[N'-(ethoxy)(methyl)phosphoryl-
methyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

20 1,1-dioxo-3-butyl-3-ethyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-{(R)- α -[N'-(2-
[(hydroxy)(methyl)phosphoryl]ethyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-
tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N'-(2-methylthio-1-
carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

25 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-{(R)- α -[N'-(2-[(methyl)(ethyl)
phosphoryl]ethyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-
benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-{N-{(R)- α -[N'-(2-[(methyl)(hydroxy)
phosphoryl]ethyl}carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-

30 benzothiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[(R)-N'-(2-methylsulphonyl-1-
carboxyethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;

- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methoxy-8-[N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-carboxy-2-methylthioethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
- 5 benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxy-2-
- 10 methylpropyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxybutyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 15 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxypropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxyethyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-carboxy-2-(R)-
- 20 hydroxypropyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulphoethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-
- 25 carboxyethyl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(R)-1-carboxy-2-methylthioethyl]carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;
- 30 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)- α -[N-(S)-1-[N-(S)-2-hydroxy-1-carboxyethyl]carbamoyl]propyl}carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-[*N*-((*R/S*)- α -[*N*-[1-(*R*)-2-(*S*)-1-hydroxy-1-(3,4-dihydroxyphenyl)prop-2-yl]carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

10 1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(2-(*S*)-3-(*R*)-4-(*R*)-5-(*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine; and

1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-(2-(*S*)-3-(*R*)-4-(*R*)-5-(*R*)-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to an additional further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the present invention the formula A optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration one or more of the following agents selected from:

a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor, for example those referenced and described in WO 00/38725 page 7 line 22 - page 10, line 17 which are incorporated herein by reference;

a cholesterol absorption antagonist for example azetidinones such as SCH 58235 and those described in US 5,767,115 which are incorporated herein by reference;

a MTP (microsomal transfer protein) inhibitor for example those described in Science, 282, 751-54, 1998 which are incorporated herein by reference;

30 a nicotinic acid derivative, including slow release and combination products, for example, nicotinic acid (niacin), acipimox and niceritrol;

a phytosterol compound for example stanols;

probucol;

- 19 -

- an omega-3 fatty acid for example OmacorTM;
 an anti-obesity compound for example orlistat (EP 129,748) and sibutramine (GB 2,184,122 and US 4,929,629);
 an antihypertensive compound for example an angiotensin converting enzyme (ACE)
 5 inhibitor, an angiotensin II receptor antagonist, an adrenergic blocker, an alpha adrenergic blocker, a beta adrenergic blocker for example metoprolol, a mixed alpha/beta adrenergic blocker, an adrenergic stimulant, calcium channel blocker, an AT-1 blocker, a saluretic, a diuretic or a vasodilator;
 a CB1 antagonist or inverse agonist for example as described in WO01/70700 and EP 65635 ;
 10 aspirin;
 a Melanin concentrating hormone (MCH) antagonist;
 a PDK inhibitor; or
 modulators of nuclear receptors for example LXR, FXR, RXR, and RORalpha;
 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof,
 15 optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

Particular ACE inhibitors or pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof, including active metabolites, which can be used in combination with a
 20 compound of the invention include but are not limited to, the following compounds: alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancovenin, benazepril, benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoylcaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroxymithine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, fosinopril, fosinopril
 25 sodium, fosinoprilat, fosinoprilic acid, glycopril, hemorphin-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, lyciumin A, lyciumin B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraccin A, muraccin B, muraccin C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, quinapril hydrochloride, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril,
 30 temocapril hydrochloride, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat. Preferred ACE inhibitors for use in the present invention are ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril and enalaprilat. More preferred ACE inhibitors for uses in the present invention are ramipril and ramiprilat.

Preferred angiotensin II antagonists, pharmaceutically acceptable salts, solvates, solvate of such salts or a prodrugs thereof for use in combination with a compound of the invention include, but are not limited to, compounds: candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin
5 II antagonists or pharmaceutically acceptable derivatives thereof for use in the present invention are candesartan and candesartan cilexetil.

Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method for for the treatment of type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such
10 as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the present invention in simultaneous, sequential or separate administration with an effective amount of one the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

15 Therefore in an additional feature of the invention, there is provided a method of treating hyperlipidemic conditions in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a compound of the present invention of a compound of the invention in simultaneous, sequential or separate
20 administration with an effective amount of one the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition
25 which comprises a compound of the present invention and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

30 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising a compound of the present invention and one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- a) a compound of the present invention in a first unit dosage form;
- b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 10 a) a compound of the present invention together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form;
- b) one of the other compounds described in this combination section or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in a second unit dosage form; and
- 15 c) container means for containing said first and second dosage forms.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the present invention of the present invention and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of metabolic syndrome or type 2 diabetes and its associated complications in a warm-blooded animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of a compound of the present invention and one of the other compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, in the manufacture of a medicament for use in the treatment of hyperlipidaemic conditions in a warm-blooded animal, such as man.

30 According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of a compound of the present invention optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, with the simultaneous, sequential or separate administration of an effective amount of one of the other

2/16

- 22 -

compounds described in this combination section, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such a salt or a prodrug thereof, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

5

Experimental

^1H NMR and ^{13}C NMR measurements were performed on a Varian Mercury 300 or Varian UNITY plus 400, 500 or 600 spectrometers, operating at ^1H frequencies of 300, 400, 500 and 10 600 MHz, respectively, and at ^{13}C frequencies of 75, 100, 125 and 150 MHz, respectively. Measurements were made on the delta scale (δ).

Unless otherwise stated, chemical shifts are given in ppm with the solvent as internal standard.

15 X-ray powder diffraction analysis (XRPD) was performed using variable slits on samples prepared according to standard methods with and/or without using an internal standard. Standard methods are, for example described in Giacovazzo, C. *et al* (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), 20 *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; or Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. X-ray analyses were performed using a Siemens D5000 diffractometer or a Philips X'Pert MPD. X-ray analyses were performed using Cu-radiation a Siemens D5000 diffractometer and a Philips X'Pert MPD. The X-axis in the figures below is 2-theta and the Y axis is intensity.

25

Differential scanning calorimetry (DSC) was performed using a Mettler DSC820, a Mettler DSC820E or a Perkin Elmer DSC 7 instrument, according to standard methods, for example those described in Höhne, G. W. H. *et al* (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

30

Thermogravimetric analysis (TGA) was performed using a Mettler Toledo TGA850, a Mettler Toledo TG851 or a Perkin Elmer TGA 7 instrument.

It will be appreciated by the skilled person that crystalline forms of compounds of the invention may be prepared by analogy with processes described herein and/or in accordance with the Examples below, and may show essentially the same XRPD diffraction patterns and/or DSC and/or TGA thermograms as those disclosed herein. By "essentially the same" XRPD diffraction patterns and/or DSC and/or TGA thermograms, we include those instances when it is clear from the relevant patterns and/or thermograms (allowing for experimental error) that essentially the same crystalline form has been formed. When provided, DSC onset temperatures may vary in the range $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (e.g. $\pm 2^{\circ}\text{C}$), and XRPD distance values may vary in the range ± 2 on the last decimal place. It will be appreciated by the skilled person that XRPD intensities may vary when measured for essentially the same crystalline form for a variety of reasons including, for example, preferred orientation.

Abbreviations

15 NMR Abbreviations

t triplet

s singlet

d doublet

q quartet

20 m multiplet

bs broad singlet

KRPD Abbreviations

XRPD X-ray powder diffraction

25 d-value the spacing between successive parallel hkl planes in a crystal lattice

Intensity (rel %)	Definition
25 - 100	vs (very strong)
10 - 25	s (strong)
3 - 10	m (medium)
1 - 3	w (weak)

TGA thermogravimetric analysis

DSC differential scanning calorimetry

ExamplesPreparation of Starting Material5 Method 1(2S)-2-Ethoxy-3-(4-[2-(benzyloxy)-2-oxoethoxy]phenyl)propanoic acid(i) Ethyl (2S)-3-[4-[2-(benzyloxy)-2-oxoethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate

10

To a solution of ethyl (2S)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate (23.8 g, 100 mmol, prepared as described in WO99/62872) in acetonitrile (200 mL) was added anhydrous potassium carbonate (31.9 g, 231 mmol) followed by benzyl bromoacetate (17.4 mL, 110 mmol) and the reaction mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, insoluble salts were filtered off and the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate (300 mL), and the organic phase was washed with aqueous NaHCO₃ (3 x 100 mL) and brine (100 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification on silica gel with methylene chloride as the eluent and collection of pure fractions yielded 22.4 g (58%) of a yellow oil.

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93–2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.64 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32–7.39 (m, 5H).

25

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6.

(ii) [4-[(2S)-2,3-Diethoxy-3-oxopropyl]phenoxy]acetic acid

30

To a solution of ethyl (2S)-3-[4-[2-(benzyloxy)-2-oxoethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoate (22.33 g, 57.8 mmol) in freshly distilled THF (290 mL) was added Pd/C (10%, 3.1 g) and the reaction mixture was hydrogenated under atmospheric pressure at room temperature overnight.

The mixture was filtered through a plug of Celite and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 16.6 g (97%) of a light yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93–2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7

10 (iii) Ethyl (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxy)phenyl) propanoate

To a solution of 4-[(2*S*)-2,3-diethoxy-3-oxopropyl]phenoxy]acetic acid (0.110 g, 0.37 mmol) in methylene chloride (3.7 mL) were added N-hexyl-2-phenylethylamine (0.080 g, 0.39 mmol) and 15 DMAP (0.045 g, 0.37 mmol) followed by 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.071 g, 0.37 mmol), and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with methylene chloride (25 mL), and the organic phase was washed with 5% HCl (3 x 25 mL), aqueous NaHCO₃ (25 mL) and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo*. Purification on a prepacked column of silica gel (Isolute® 20 SPE Column, 5 g Si/25 mL) with methanol (0–1% gradient) in methylene chloride as the eluent yielded 0.125 g (70%) of a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82–0.92 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.19–1.33 (m, 9H), 1.45–1.65 (m, 2H), 2.82–2.90 (m, 2H), 2.91–2.98 (m, 2H), 3.12–3.21 and 3.29–3.42 (2m, 3H, rotamers) 25 3.50–3.65 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.39 and 4.65 (2s, 2H, rotamers), 6.75 and 6.86 (2d, 2H, rotamers), 7.10–7.34 (m, 7H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.1, 14.3, 15.1, 22.6, 26.5, 26.7, 27.4, 29.0, 31.5, 31.6, 33.9, 35.3, 38.5, 45.9, 48.1, 48.3, 48.9, 60.8, 66.2, 67.5, 80.4, 114.5, 126.4, 126.9, 128.5, 128.9, 30 130.1, 130.2, 130.5, 130.5, 138.3, 139.2, 156.9, 157.0, 167.6, 167.8, 172.5. (The number of peaks is larger than the number of carbon atoms due to rotamers.)

(iv) (2S)-2-Ethoxy-3-(4-(2-hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

To a solution of ethyl (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxy)phenyl)propanoate (0.081 g, 0.17 mmol) in THF (8.6 mL) was added 4.3 mL of a 0.10 M LiOH solution and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was acidified with 2M HCl and extracted with ethyl acetate (3 x 25mL). The combined organic phase was washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄, and concentrated *in vacuo* to afford 0.073 g (96%) of a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82–0.93 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.20–1.35 (m, 6H), 1.47–1.62 (m, 2H), 2.80–2.99 (m, 3H), 3.00–3.09 (m, 1H), 3.11–3.21 and 3.31–3.44 (2m, 3H, rotamers), 3.50–3.67 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.40 and 4.66 (2s, 2H, rotamers), 6.75 and 6.85 (2d, 2H, rotamers), 7.10–7.35 (m, 7H), 8.86 (bs, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.1, 15.1, 22.6, 22.6, 26.6, 26.7, 27.3, 28.9, 31.5, 31.6, 33.8, 35.2, 38.1, 46.1, 48.3, 48.4, 49.0, 66.7, 67.4, 79.9, 114.6, 126.4, 127.0, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.7, 138.2, 139.1, 156.9, 157.0, 168.1, 168.2, 175.6. (The number of peaks is larger than the number of carbon atoms due to rotamers.)

20 Method 2(2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-hexyl(2-phenylethyl)amino)-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

a) Phenethylamine (30.0 g) was treated with 6M aqueous sodium hydroxide (61.5 mL) in toluene (100 mL). A solution of chloroacetyl chloride (28.0 g) in toluene (50 mL) was added under temperature control. After complete reaction, the reaction slurry was warmed until a complete solution was obtained, and the water-phase was removed. The organic phase was washed with aqueous hydrogen chloride and water. The resulting toluene phase was reduced by evaporation and diisopropylether was added to the toluene solution. The solution was cooled and 1-chloro-N-phenethylacetamide (42.3 g) was collected by filtration, washed and dried. The product was analysed by LC (99.8 area%) and NMR.

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃): 2.88 (t, 2H), 3.60 (dd, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.62 (bs, 1H), 7.19–7.58 (m, 5H).

- 27 -

b) A mixture of potassium carbonate (31.5 g), 1-chloro-*N*-phenethylacetamide (15.0 g), ethyl (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate (18.1 g) (see WO 99/62871) and acetonitrile (150 ml) was stirred and brought to the boil under reflux. After complete reaction, the mixture was cooled and the inorganic salts were filtered off and washed with acetonitrile.

5 The remaining solution was reduced by distillation and the product was crystallised from ethyl acetate and hexanes. Ethyl (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)propanoate (24.5 g) was collected by filtration, washed and dried. The product was analysed by LC (98.6 area%) and NMR.

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1.18 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H),
10 3.37 (dq, 1H), 3.58-3.68 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.65 (bs, 1H), 6.79 (dm, 2H), 7.14-7.36 (m, 7H).

c) A solution of ethyl (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}-phenyl)propanoate (36.0 g) in THF (270 ml) was added to a solution of lithium hydroxide
15 (6.51 g) dissolved in water (360 ml). The mixture was stirred at room temperature. After complete reaction, the mixture was evaporated under reduced pressure to remove THF. After evaporation, the reaction mixture was cooled to room temperature and acidified with hydrochloric acid. The acidified product was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with water and evaporated to a reduced volume. The product was
20 crystallised from ethyl acetate and diisopropyl ether. (2*S*)-2-Ethoxy-3-(4-{2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)-propanoic acid (28.0 g) was filtered off and washed with diisopropyl ether and dried under vacuum.

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.46 (dq, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.78 (dm, 2H), 7.10-
25 7.38 (m, 7H).

d) Dimethylsulfoxide (DMSO) (2750 mL), potassium hydroxide powder (244 g) and (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-oxo-2-[(2-phenylethyl)amino]ethoxy}phenyl)propanoic acid (250 g) were stirred at approximately 18°C for ca 20 minutes. 1-Bromohexane (344 g = 292 mL) was
30 added over 2.5 hours. The reaction mixture was stirred for approximately 10 minutes. Diisopropyl ether (1000 mL) was added followed by filtration, extraction and separation of the mixture. The DMSO layer was further extracted with diisopropyl ether (2x1000 mL). The DMSO layer was acidified with 4M HCl(aq) (950 mL). Diisopropyl ether (3000 mL) and

water (2500 mL) were added followed by extraction. The layers were separated (pH=2 of aq layer) and the diisopropyl ether layer was washed with water (2500 mL). The diisopropyl ether layer was concentrated *in vacuo* to a clear, very viscous oil. Yield 317 g, assay 88.1%, corrected yield 91.1%, LC-purity 97.2%, e.e. 97.8%. LC-purity and kiral LC in accordance with reference sample.

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 0.75–0.85 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.14–1.29 (m, 6H), 1.40–1.55 (m, 2H), 2.76–2.93 (m, 3H), 2.97–3.06 (m, 1H), 3.06–3.14 and 3.28–3.43 (2m, 3H, rotamers), 3.45–3.58 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32 and 4.59 (2s, 2H, rotamers), 6.68 and 6.80 (2dm, 2H, rotamers), 7.02–7.31 (m, 8H).

10

Example 1

(1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

(2S)-2-Ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (1.51 g) was dissolved in ethyl acetate (15 ml/g) at room temperature. Then (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (1 mole equiv) was added to the solution, followed by addition of seed. The slurry was stirred at room temperature, and the product (1.89 g) was filtered off to give the title compound which was confirmed with XRPD and NMR.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):

7.5 (1H, d), 7.4–7.1 (10H, m), 6.8 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.4 (4H, br s), 4.6 (2H, m), 4.4 (2H, m), 3.9 (1H, m), 3.5 (3H, m), 3.4–3.2 (2H, m), 3.2–3.0 (3H, m), 2.9 (4H, m), 1.5 (2H, br m), 1.3 (6H, br s), 1.1 (3H, m), 0.9 (3H, m).

Example 2

(1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

(2S)-2-Ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (109 mg) and (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (36 mg) were dissolved in ethyl acetate (1.4 ml) and stirred at room temperature. When a salt had precipitated ethyl acetate was added (3.2 ml). The slurry was stirred at room temperature, filtered and the solids washed with ethyl acetate (1 ml) and dried by suction. The product was confirmed as (1R,2S)-2-hydroxyindan-1-

aminium (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoate with LC and XRPD.

5 **Example 3**

(1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine salt (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

(2S)-2-Ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid
10 (1.00 g) and (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (0.27 g) were dissolved in isopropyl acetate (40 ml) and stirred at room temperature. When a salt had precipitated the slurry was filtered and the solids washed with isopropyl acetate (20 ml) and dried by suction to give 0.97 g of title compound.

15 **Example 4**

L-arginine salt (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

L-Arginine, (11.32g) was dissolved in 25 ml of distilled water at 60°C. The warm clear
20 solution of L-arginine in water was added under stirring to a solution of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (33g) in 2-propanol (150 ml). The resulting solution was evaporated to an oil which was precipitated by adding 150 ml of isopropyl acetate under stirring. The amorphous salt was filtered off and dried under vacuum at 40°C. The yield was 36g. A small amount of material was dissolved in warm butyl
25 acetate and was re-precipitated by addition of cyclohexane. This material was dried in vacuum at 40°C and used for NMR analysis.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD):

7.2 (7H, m), 6.9 (1H, d), 6.7 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.4 (1Hs), 3.8 (1H, m), 3.6 (4H, m), 3.4 (1H, t), 3.2 (4H, m), 2.9 (4H, m), 1.9 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (2H, br m), 1.3 (6H, br s), 1.1 (3H, t),
30 0.9 (3H, t)

Example 5**L-arginine salt (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid**

- 5 The (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (0.197 g) was dissolved in 95% ethanol and L-arginine (1 mole equiv) was added to the solution. The solution was stirred at ambient temperature, followed by evaporation to dryness and addition of isooctane (10 ml/g). The slurry was stirred at room temperature, and the product was filtered off and analysed by XRPD.

10

Example 6**tert-butylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid**

- 15 (2S)-2-Ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (0.49 g) and tert-butylamine (0.077 g) were mixed in acetone (8 ml/g), followed by addition of isooctane (8 ml/g) and stirred at room temperature. The product (0.36 g) was filtered off and washed with isooctane (4 ml/g) and was dried in room temperature. The product was confirmed with NMR and XRPD.

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.3-7.0 (7H, m), 6.7 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.6 (1H, s), 4.3 (1H, s), 3.7 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.5 (2H, m), 3.3 (1H, t), 3.1 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.7 (3H, m), 1.5 (2H, br m), 1.3 (9H, br s), 1.2 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.8 (3H, m)

25

Properties**Examples of properties of (1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid**

- 30 DSC showed an endotherm with an extrapolated onset temperature of 104°C. TGA showed a weight loss of 0 % w/w between 24-75°C. DSC analysis repeated on purer sample may give a higher melting point. Crystals of (1R,2S)-2-hydroxyindan-1-amine (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (obtained by way of the

- 31 -

example above and/or by other ways) were analyzed by XRPD and the results are tabulated below and are shown in Figure A

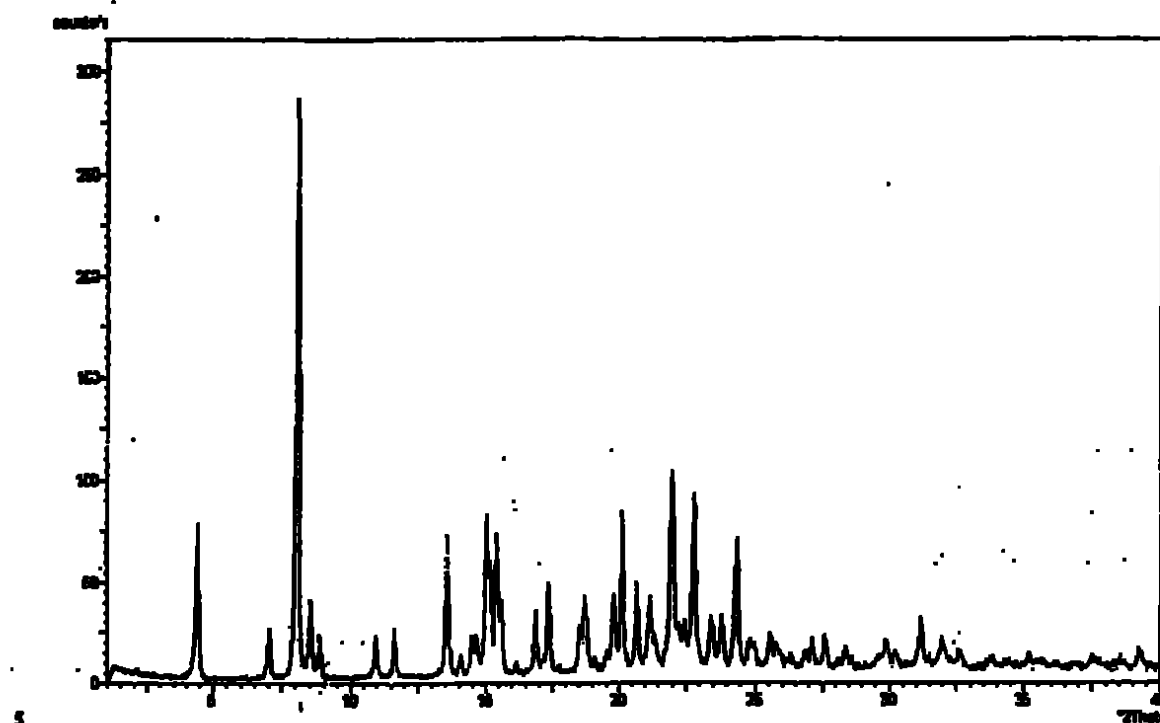


Figure A, XRPD pattern of (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

21

d-value (Angstrom)	intensity (rel)
20.0	S
12.6	M
11.0	Vs
10.4	M
10.0	M
8.1	m
7.6	m
6.5	s
6.3	w
6.1	m
6.0	m
5.9	s
5.8	s
5.7	s
5.7	m
5.2	m
5.1	s
4.79	m
4.74	m
4.49	m
4.41	s
4.29	m
4.20	m
4.16	w
4.04	s
4.00	w
3.96	m
3.90	s
3.79	m

- 33 -

3.74	m
3.66	s
3.59	w
3.56	w
3.49	w
3.46	w
3.32	w
3.29	w
3.23	w
3.14	w
2.99	w
2.96	w
2.87	m
2.80	w
2.75	w
2.29	w

Examples of L-arginine salt (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

The (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (0.197 g) was dissolved in 95% ethanol and L-arginine (1 mole equiv) was added to the solution. The solution was stirred at ambient temperature, followed by evaporation to dryness and addition of isooctane (10 ml/g). The slurry was stirred at room temperature, and the product was filtered off and analysed by XRPD.

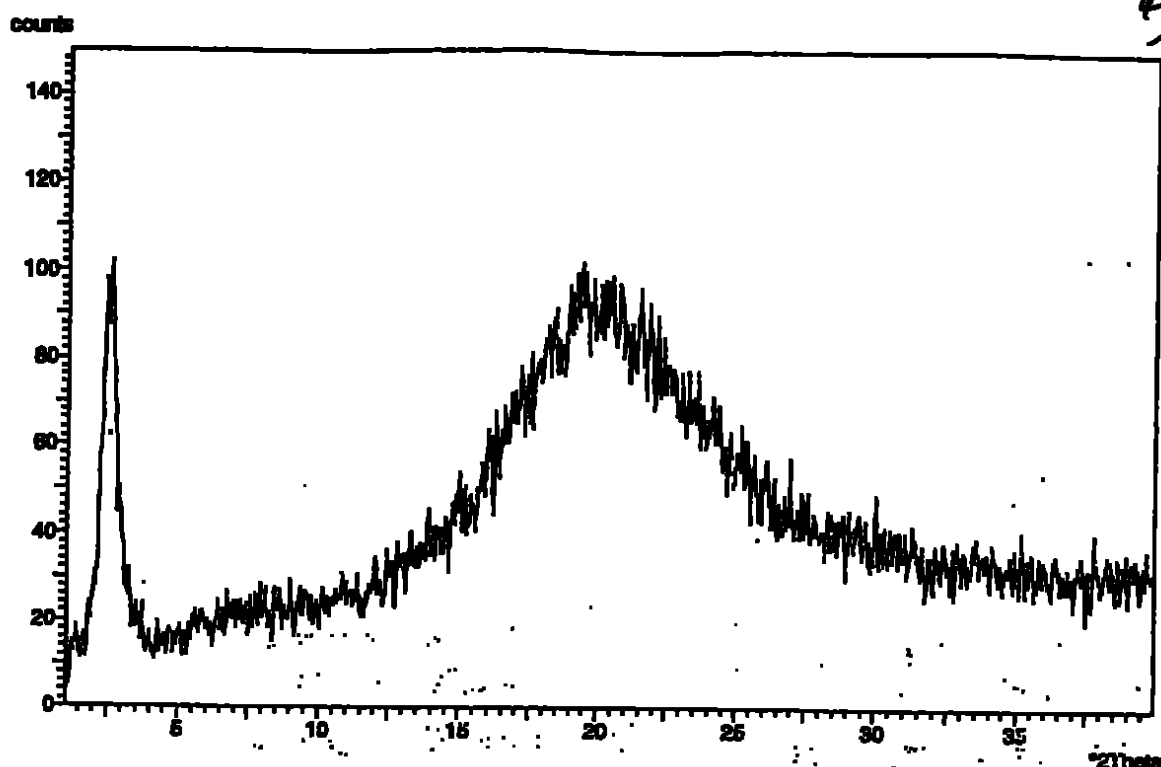


Figure B: XRPD pattern for L-arginine salt (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

Examples of properties of *tert*-butylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

DSC showed an endotherm with an extrapolated onset temperature of 107°C. TGA showed a weight loss of 12.7% w/w between 102-236°C. DSC analysis repeated on purer sample may give a higher melting point. Crystals of *tert*-butylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (obtained by way of the example above and/or by other ways) were analyzed by XRPD and the results are tabulated below and are shown in Figure C

- 35 -

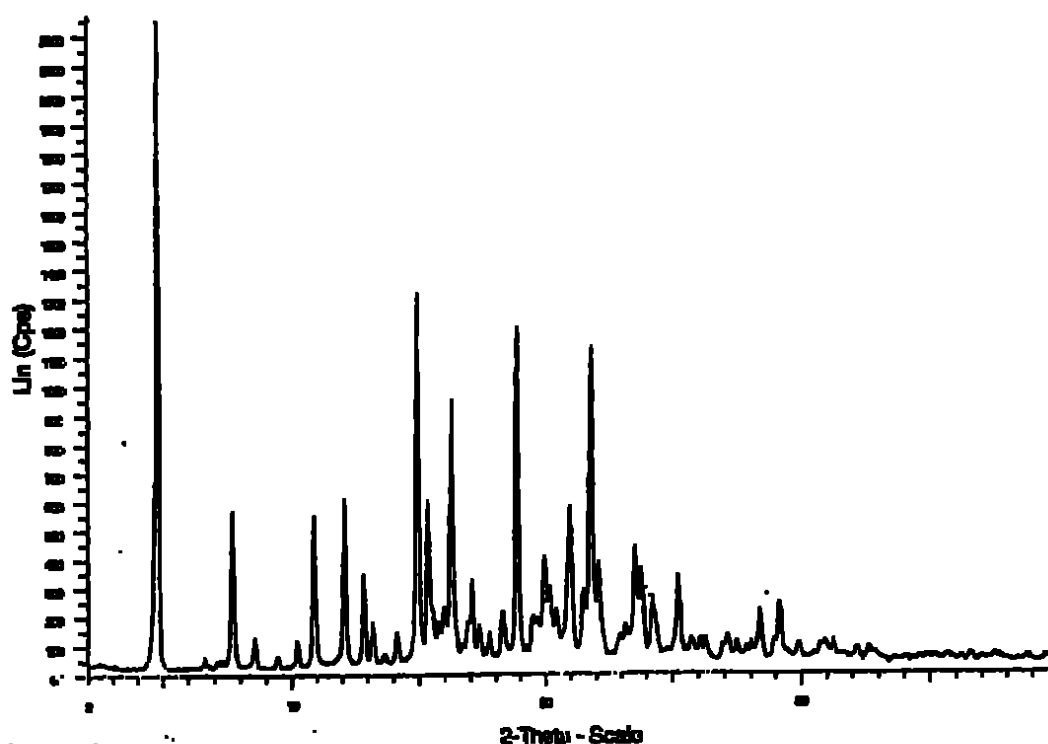
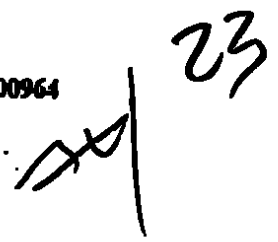


Figure C, XRPD pattern of *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

d-value (Angstrom)	intensity (rel)
18.7	vs
11.5	m
10.4	w
8.7	w
8.1	m
7.3	m
6.9	m
6.7	w
6.3	w
5.9	s
5.8	m
5.5	s
5.2	w
5.1	w



5.00	w
4.86	w
4.71	s
4.44	w
4.24	m
4.08	s
4.02	w
3.77	m
3.74	w
3.67	w
3.53	w
3.14	w
3.06	w

BIOLOGICAL ACTIVITY

Compound A was tested in the assays described in WO 03/051821.

- 5 The compounds of the invention have an EC_{50} of less than $0.5 \mu\text{mol/l}$ for $\text{PPAR}\alpha$ and preferred compounds have an EC_{50} of less than $0.05 \mu\text{mol/l}$ for $\text{PPAR}\alpha$. The compounds of the present invention are more potent with respect to $\text{PPAR}\alpha$ than with respect to $\text{PPAR}\gamma$. It is believed that this relationship is important with respect to the pharmacological activity of the compounds and to their therapeutic profile.

10

In addition the compounds of the present invention exhibit improved DMPK (Drug Metabolism and Pharmacokinetic) properties, for example they exhibit improved metabolic stability *in vitro*, and also exhibit favourable dose response curves *in vivo*. The compounds also have a promising toxicological profile.

15

Further examples of salts of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

5 Example 7

Adamantylamine salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

(2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid (0.32g, 0.7 mmol) was dissolved in ethyl acetate (10 ml) in a round bottom flask.

- 10 Adamantylamine (0.11g, 0.7 mmol) was dissolved in a small portion of methylene chloride (2 ml) and the solution was added to the round bottom flask. The solvent was let to slowly evaporate at room temperature until one quarter of the solvent remained. The crystals was isolated by filtration and dried under vacuum.

15 Example 8

A N-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

(2S)-2-Ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

- 20 (0.49 g) and N-benzyl-2-phenylethylamine (0.24 ml) were mixed in acetone (4 ml). Then isooctane (4 ml) was added and the slurry was stirred at room temperature overnight, and was then filtered off. The crystallinity for the product was confirmed with XRPD.

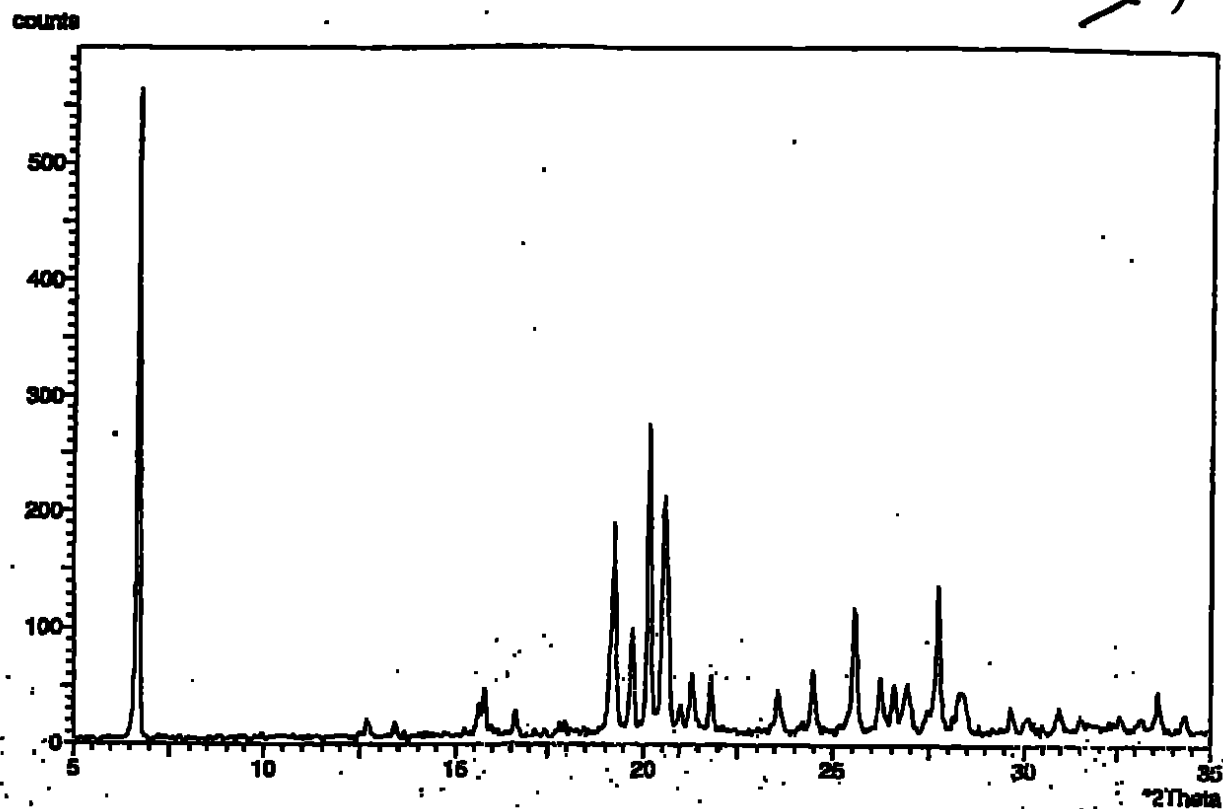


Figure D: XRPD pattern for *N*-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid.

d-value (Å)	Relative intensity
13.3	vs
4.62	s
4.51	m
4.42	s
4.33	s
4.18	w
4.08	w
3.64	w
3.49	m
3.40	w
3.22	m

Definitions used:

% Relative Intensity* Definition

5		
	60-100	vs (very strong)
	30-60	s (strong)
	11-30	m (medium)
	5-11	w (weak)
10	< 5	vw (very weak)

*The relative intensities are derived from diffractograms measured with variable slits.

Example 9

N-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

20 (2*S*)-2-Ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (0,98g) and *N*-benzyl-2-phenylethylamine (0,52 ml) were mixed in IPA (1 ml). Then *n*-butyl acetate (4 ml) was added and seed was added. The slurry was stirred at room temperature for >72 hrs, and was then evaporated almost to dryness and filtered. The product was analysed by LC to confirm the assay.

25

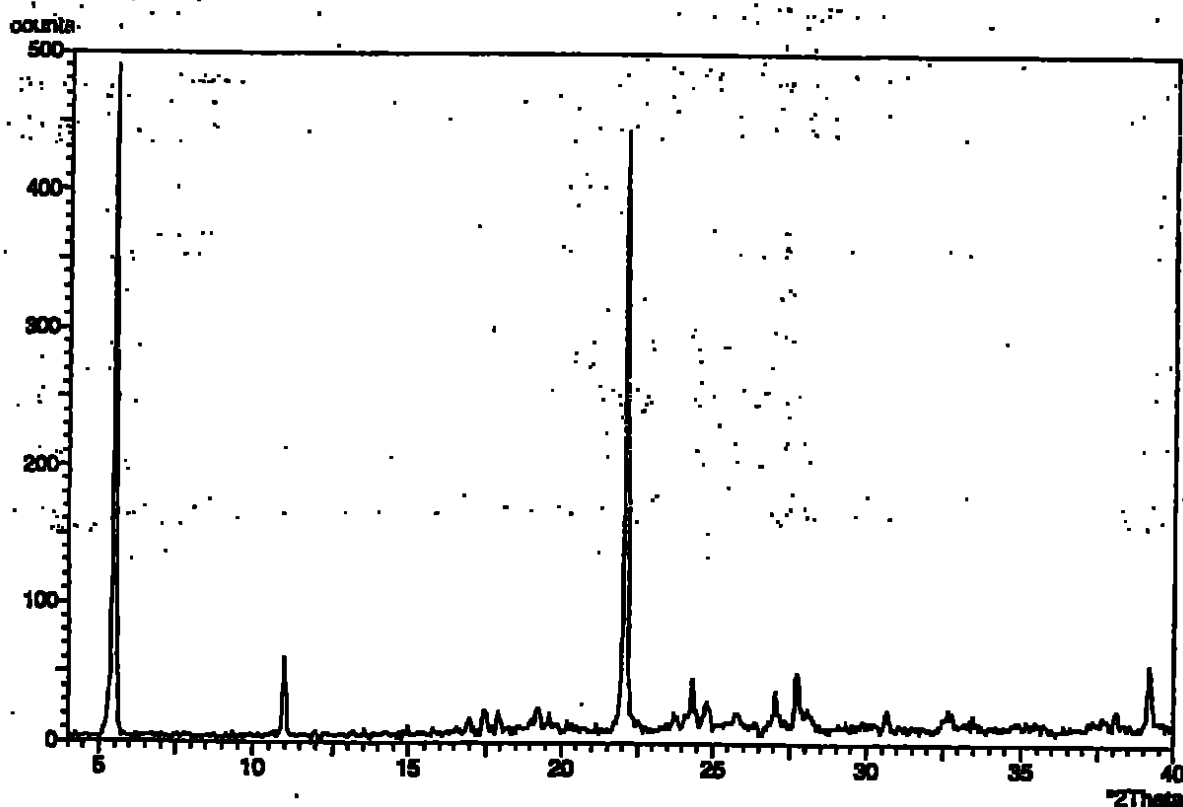
30

Example 10

A *N*-benzyl-2-(benzylamino) ethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

5 (2*S*)-2-Ethoxy-3-(4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid (0,98g) and *N,N'*-dibenzylethylenediamine (0,46 ml) were mixed in isopropanol (1 ml). Then *n*-butyl acetate (4 ml) was added and the slurry was stirred at room temperature >72hrs, and was then filtered off. The product was analysed by LC to confirm the assay. The product was analysed with XRPD.

10



Figur E: XRPD pattern for *N*-benzyl-2-(benzylamino) ethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-
15 (4-(2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy)phenyl)propanoic acid

d-value (Å) Relative intensity

- 41 -

16.2	vs
8.1	m
4.03	vs
3.66	w
3.30	w
3.22	w
2.30	w

Definitions used:

s % Relative Intensity* Definition

60-100	vs (very strong)
30-60	s (strong)
11-30	m (medium)
5-11	w (weak)
<5	vw (very weak)

*The relative intensities are derived from diffractograms measured with variable slits.

13

Example 11

A N-benzyl-2-(benzylamino) ethanaminium salt of (2S)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid

20 (2S)-2-Ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid (0,98g) and N,N'-dibenzylethylenediamine (0,52 ml) were mixed in IPA (1 ml). Then n-butyl acetate (4 ml) was added and seed was added. The slurry was stirred at room temperature for >72 hrs, and was then evaporated almost to dryness and filtered. The product was analysed by LC to confirm the assay.

25

Claims:

1. A compound selected from one or more of the following:
- a (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
 - an L-arginine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid;
 - 10 a *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid;
 - a choline salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
 - an adamantylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
 - 15 a *N*-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
 - a *N*-benzyl-2-(benzylamino) ethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
 - 20 or
 - a tris(hydroxymethyl)methylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid.
2. A compound according to claim 1 wherein the compound is selected from one or more of the following:
- 25 a (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;
 - an L-arginine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid;
 - 30 a *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid;

- 43 -

a choline salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;

or

a tris(hydroxymethyl)methylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid.

3. A compound according to claim 1 wherein the compound is selected from:

an adamantylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;

10 a *N*-benzyl-2-phenylethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid; or

a *N*-benzyl-2-(benzylamino) ethanaminium salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid.

15 4. A compound selected from:

a (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxy}phenyl)propanoic acid;

an L-arginine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid; or

20 a *tert*-butylamine salt of (2*S*)-2-ethoxy-3-(4-{2-[hexyl(2-phenylethyl)amino]-2-oxoethoxyphenyl)propanoic acid.

5. A salt as claimed in claim any one of claim 1 to 4 which may be a solvate, a hydrate, a mixed solvate/hydrate, an unsolvate or an anhydrate.

25

6. A salt as claimed in any one of claims 1 to 5 in crystalline or partially crystalline form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2004/000964 27

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07C 235/20, A61K 31/16, A61P 3/00

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)

IPC7: C07C, A61K, A61P

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

CHEM. ABS DATA, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1167357 A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED), 2 January 2002 (02.01.2002)	1-6
P,A	WO 03051821 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003)	1-6
P,A	WO 03051822 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 June 2003 (26.06.2003)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2004

Date of mailing of the international search report

11-10-2004

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/Eö

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

03/09/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000964

EP	1167357	A1	02/01/2002	AU	760163	B	08/05/2003
				AU	3670700	A	23/10/2000
				BR	0009593	A	18/06/2002
				CA	2369871	A	12/10/2000
				IL	145732	D	00/00/0000
				NO	20014849	A	27/11/2001
				NZ	514661	A	30/06/2003
				PL	351898	A	30/06/2003
				US	6596751	B	22/07/2003
				US	20030069294	A	10/04/2003
				US	20040002512	A	01/01/2004
				CN	1353694	T	12/06/2002
				CZ	20013593	A	13/03/2002
				HU	0200895	A	28/11/2002
				JP	2001097955	A	10/04/2001
				RU	2219172	C	20/12/2003
				TR	200102908	T	00/00/0000
				WO	0059889	A	12/10/2000
				ZA	200108168	A	18/02/2003
WO	03051821	A1	26/06/2003	CA	2469302	A	26/06/2003
				SE	0104334	D	00/00/0000
				WO	03051822	A	26/06/2003
WO	03051822	A1	26/06/2003	CA	2469302	A	26/06/2003
				SE	0104334	D	00/00/0000
				WO	03051821	A	26/06/2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(18) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de diciembre de 2004 (23.12.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/110984 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 235/20
A61K 31/16, A61P 3/00

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000984

(22) Fecha de Presentación Internacional:
16 de junio de 2004 (16.06.2004)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0314129.8 16 de junio de 2003 (16.06.2003) GB

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151
85 Södertälje (SE)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
AURELL, Carl-Johan [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). DAHLSTRÖM,
Mikael [FI/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83
Mölndal (SE). LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotta
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal
(SE). MINIDIS, Anna [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). OHLSSON,
Bengt [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83
Mölndal (SE). STÄHLE, Erica [SE/SE]; AstraZeneca R
& D Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE).

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección disponible): 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.

(84) Países designados (a menos que se indique lo
contrario para cada clase de protección
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

— en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y
que se le conceda una patente (Regla 4.17(ii))
para las siguientes designaciones 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, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

— con Informe Internacional de búsqueda
— antes del vencimiento del tiempo límite para
modificar las reivindicaciones y para volver a
publicar en el caso de recibo de modificaciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase
a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín
Oficial PCT.

(54) Título: SALES FARMACÉUTICAMENTE ÚTILES DE DERIVADOS DE ÁCIDO CARBOXÍLICO

(57) Extracto: Un compuesto seleccionado de una o más de las siguientes: una sal de (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; una sal de L-arginina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; una sal de *tert*-butilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; una sal de colina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; una sal de adamantilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; una sal de *N*-bencil-2-feniletanamino de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; una sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanamino de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; o una sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico.

WO 2004/110984 A1

31 30

Solicitante: AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Suecia

Título: Sales farmacéuticamente útiles de derivados de
ácido carboxílico

Referencia: 101078-1 UTL

Inventores: Carl-Johan Aurell, Mikael Dahlström, Eva-Lotte
Lindstedt Alstermark, Anna Minidis, Bengt
Ohlsson, Erica Stähle

32/31

Sales farmacéuticamente útiles de derivados de ácido carboxílico**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ciertas sales novedosas de derivados de ácido (2S)-3-(4-{2-[amino]-2-oxoetoxi}fenil)-2-etoxipropanoico, a procesos para preparar tales compuestos, a su utilidad en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, y otras manifestaciones del síndrome metabólico, a métodos para su uso terapéutico y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

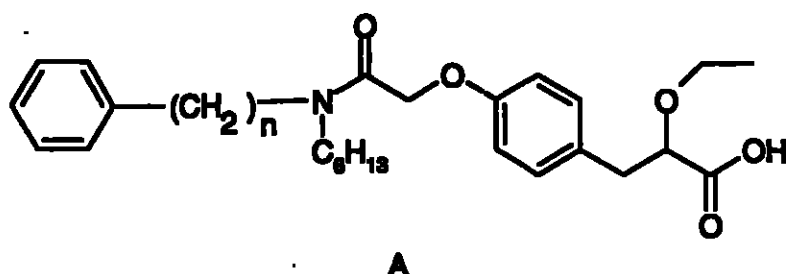
Antecedentes de la invención

El síndrome metabólico, incluida la diabetes sacarina tipo 2, se refiere a un grupo de manifestaciones que incluyen la resistencia a la insulina con hiperinsulinemia concomitante, posiblemente diabetes sacarina tipo 2, hipertensión arterial, obesidad central (visceral), dislipidemia observada como niveles desordenados de lipoproteína, caracterizados típicamente por VLDL elevadas (lipoproteínas de muy baja densidad), partículas densas y pequeñas de LDL y concentraciones disminuidas de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y fibrinólisis reducida.

La reciente investigación epidemiológica ha documentado que los individuos con resistencia a la insulina corren un riesgo enormemente incrementado de morbilidad cardiovascular, sufriendo notablemente de infarto del miocardio y apoplejía. En diabetes sacarina tipo 2, las enfermedades relacionadas con arteriosclerosis causan hasta el 80% de todas las muertes.

En la medicina clínica existe conciencia de la necesidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en pacientes con el síndrome metabólico y, por consiguiente, corregir la dislipidemia que se considera causante de la evolución acelerada de la arteriosclerosis. No obstante, en la actualidad éste no es un diagnóstico universalmente aceptado con indicaciones farmacoterapéuticas bien definidas.

La Solicitud PCT co-pendiente No. PCT/GB02/05743 divulga compuestos de fórmula A



en donde n es 1 ó 2, e isómeros ópticos y sus racematos, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sus formas cristalinas y profármacos son moduladores PPAR α sumamente potentes. PPAR es la abreviatura de receptores activados por el factor proliferante de peroxisomas (para una reseña de los PPARs véase T. M. Willson y colaboradores, J Med Chem 2000, Vol. 43, 527). Estos compuestos son efectivos en tratar afecciones asociadas con resistencia a la insulina. Sales específicas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula A no se divulgan en PCT/GB02/05743. Además, no se suministra información sobre la manera como pueden prepararse formas cristalinas de compuestos de la fórmula A y, particularmente, sus sales. El compuesto, en el cual n es 2, se prepara como el ácido libre en esta solicitud. No obstante, este compuesto es un jarabe y, por lo tanto, no es apropiado para uso en formulaciones farmacéuticas. Por consiguiente, existe una necesidad de un derivado de este compuesto, que posea propiedades físicas y químicas adecuadas para uso en formulaciones farmacéuticas. Se ha realizado intentos para producir sales con muchos iones contrarios diferentes. No

33

obstante, la mayoría de los intentos no fueron satisfactorios por una de las siguientes razones. No pudo formarse una sal en el estado sólido o, si se formó, la sal era amorfa con una baja temperatura de transición vítrea.

En la formulación de composiciones farmacéuticas, es importante que la sustancia farmacéutica esté en una forma en la cual pueda procesarse y manipularse convenientemente. Esto es de importancia, no solo desde el punto de vista de obtener un proceso de manufactura comercialmente viable, sino también desde el punto de vista de la manufactura posterior de formulaciones farmacéuticas, que comprenden el compuesto activo.

Además, en la manufactura de composiciones farmacéuticas, es importante que se suministre un perfil de concentración confiable, reproducible y constante del medicamento en el plasma, luego de la administración a un paciente.

La estabilidad química, la estabilidad en estado sólido y la "vida útil" de los ingredientes activos son también factores muy importantes. Preferiblemente, la sustancia farmacéutica y las composiciones que la contienen deben ser capaces de almacenarse efectivamente durante períodos apreciables de tiempo, sin exhibir un cambio significativo en las características fisico-químicas del componente activo (por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Más aún, es asimismo importante estar en capacidad de suministrar un medicamento en una forma que, químicamente, sea lo más pura posible.

La persona experta observará que, típicamente, si un medicamento puede obtenerse fácilmente en una forma estable, tal como una forma cristalina estable, pueden proporcionarse ventajas en términos de facilidad de manejo, comodidad de preparación de formulaciones farmacéuticas apropiadas y un perfil de solubilidad más confiable.

3/34

Descripción de la invención

La presente invención provee un compuesto seleccionado de una o más de las siguientes:

una sal de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de L-arginina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino-2-oxoetoxifenil]propanoico;

una sal de *terc*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino-2-oxoetoxifenil]propanoico;

una sal de colina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de adamantilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de *N*-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

o

una sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico.

Hemos descubierto que ciertos compuestos de la invención tienen la ventaja de poder prepararse en forma cristalina.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee un compuesto de la invención en forma sustancialmente cristalina.

Aunque hemos descubierto que es posible producir compuestos de la invención en formas que son cristalinas en más de un 80%, por "sustancialmente cristalina" incluimos cristalina en más de un 20%,

preferiblemente cristalina en más de un 30% y, más preferiblemente, cristalina en más de un 40% (por ejemplo, cristalina en más de cualquiera de 50, 60, 70, 80 ó 90%).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee asimismo un compuesto de la invención en forma parcialmente cristalina. Por "parcialmente cristalina" incluimos cristalina al 5% o entre 5% y 20%.

El grado (%) de cristalinidad puede determinarse por la persona experta usando difracción de rayos X de polvos (XRPD). De igual manera pueden usarse otras técnicas, tales como NMR en estado sólido, FT-IR, espectroscopia de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría.

Compuestos de la invención y, particularmente, compuestos cristalinos de la invención, pueden tener una estabilidad mejorada, comparados con los compuestos divulgados en PCT/GB02/05743.

El término "estabilidad", como se define aquí, incluye estabilidad química y estabilidad en estado sólido.

Por "estabilidad química", incluimos que puede ser posible almacenar compuestos de la invención en una forma aislada, o en la forma de una formulación, en la cual éstos se proveen en mezcla con excipientes, diluyentes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una presentación farmacéutica oral, tal como un tableta, cápsula, etc.), bajo condiciones de almacenamiento normal, con un grado insignificante de degradación o descomposición química.

Por "estabilidad en estado sólido", incluimos que puede ser posible almacenar compuestos de la invención en una forma sólida aislada, o en la forma de una formulación sólida, en la cual éstos se proveen en mezcla con

excipientes, diluyentes o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una presentación farmacéutica oral, tal como una tableta, cápsula, etc.), bajo condiciones de almacenamiento normal, con un grado insignificante de transformación en estado sólido (por ejemplo, cristalización, recristalización, transición de fase en estado sólido, hidratación, deshidratación, solvatación o desolvatación).

Ejemplos de "condiciones de almacenamiento normal" incluyen temperaturas de entre -80 y $+50^{\circ}\text{C}$ (preferiblemente entre 0 y 40°C y, más preferiblemente, temperaturas de la sala, tales como 15 a 30°C), presiones de entre 0.1 y 2 bares (preferiblemente a presión atmosférica), humedades relativas de entre 5 y 95% (preferiblemente 10 a 60%), y/o exposición a 460 lux de luz UV/visible, durante períodos prolongados (es decir, mayores o iguales a seis meses). Bajo tales condiciones, puede encontrarse que los compuestos de la invención se degradan/descomponen químicamente menos del 15% , más preferiblemente menos del 10% y, especialmente, menos del 5% , o se transforman en estado sólido, según lo apropiado. La persona experta observará que los anteriores límites, superiores e inferiores, de temperatura, presión y humedad relativa representan extremos de condiciones de almacenamiento normal, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo, una temperatura de 50°C y una presión de 0.1 bar).

Puede ser posible cristalizar sales de compuestos de fórmula A con o sin la presencia de un sistema disolvente (por ejemplo, la cristalización puede ser a partir de un fundido, bajo condiciones supercríticas, o lograrse por sublimación). Sin embargo, preferimos que la cristalización ocurra a partir de un sistema disolvente apropiado.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se provee un proceso para la preparación de un compuesto cristalino de la invención que comprende

5837

cristalizar un compuesto de la invención a partir de un sistema disolvente apropiado.

Las temperaturas de cristalización y los tiempos de cristalización dependen de la sal que se va a cristalizar, la concentración de esa sal en solución, y el sistema disolvente que se emplea.

Asimismo la cristalización puede iniciarse y/o efectuarse mediante técnicas estándar, por ejemplo con o sin siembra con cristales del compuesto cristalino apropiado de la invención.

Diferentes formas cristalinas de los compuestos de la invención pueden caracterizarse fácilmente usando métodos de difracción de rayos X de polvos (XRPD), por ejemplo, como se describe más adelante.

Con el fin de garantizar que una forma cristalina particular se prepare en la ausencia de otras formas cristalinas, las cristalizaciones se llevan preferiblemente a cabo sembrando con núcleos y/o cristales semilla de la forma cristalina deseada en ausencia sustancialmente completa de núcleos y/o cristales semilla de otras formas cristalinas. Pueden prepararse cristales semilla de otro compuesto apropiado, por ejemplo, por medio de evaporación lenta de disolvente de una porción de una solución de sal apropiada.

Compuestos de la invención pueden aislarse usando técnicas que son bien conocidas por las personas expertas en el arte, por ejemplo decantación, filtración o centrifugación. Los compuestos se pueden secar empleando técnicas estándar.

La purificación posterior de los compuestos de la invención puede efectuarse usando técnicas, que son bien conocidas por las personas expertas en el arte. Por ejemplo, las impurezas pueden retirarse mediante la

3438

re-cristalización a partir de un sistema disolvente apropiado. Temperaturas y tiempos adecuados para la recristalización dependen de la concentración de la sal en solución, y del sistema disolvente que se emplee.

Cuando los compuestos de la invención se cristalizan, o re-cristalizan, como se describe aquí, la sal resultante puede estar en una forma que tiene una estabilidad mejorada, química y/o en estado sólido, como se menciona más arriba en el texto.

Compuestos de la invención tienen la ventaja de poder ser más eficaces, ser menos tóxicos, actuar por tiempo más prolongado, tener un espectro más amplio de actividad, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, absorberse más fácilmente, y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, una mayor biodisponibilidad oral y/o una menor depuración) que, y/o poseer otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre, compuestos conocidos en el arte previo. Compuestos de la invención pueden tener la ventaja adicional de poder administrarse con menos frecuencia que compuestos conocidos en el arte previo.

De igual manera, compuestos de la invención pueden tener la ventaja de estar en una forma que permita facilidad de manejo. Además, compuestos de la invención poseen la ventaja de poder producirse en formas que tienen estabilidad mejorada, química y/o en estado sólido (incluida, por ejemplo, la debida a una menor higroscopicidad). Por consiguiente, tales compuestos de la invención pueden ser estables cuando se almacenan durante períodos prolongados.

Asimismo, compuestos de la invención pueden tener la ventaja de poderse cristalizar con excelentes rendimientos, con un alta pureza, en forma rápida, conveniente, y a un bajo costo.

39

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como medicamentos. En particular, los compuestos son agonistas altamente potentes de PPAR α . Adicionalmente, los compuestos son también agonistas de PPAR γ . El término agonistas tal como se emplea aquí, incluye agonistas parciales.

Se entenderá asimismo que ciertos compuestos cristalinos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Hay que entender que la presente invención abarca la totalidad de tales formas solvatadas y no solvatadas.

La presente invención provee igualmente las siguientes incorporaciones.

Una sal de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con *d*-valores a 20.0, 11.0, 6.5, 4.41, 4.04 y 3.90 Å.

Una sal de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura A.

Una sal de L-arginina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura B.

Una sal de *tert*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con *d*-valores a 18.7, 11.5, 5.9, 5.5, 4.71 a 4.08 Å.

Una sal de *tert*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)

40

amino-2-oxoetoxifenil)propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura C.

Una sal de adamantilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico.

Una sal de *N*-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura D.

Una sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura E.

Métodos de preparación

Los compuestos de la invención se preparan disolviendo ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico en un disolvente inerte a una temperatura en el intervalo de 0-100°C y agregando luego la amina apropiada pura o como una solución en un disolvente inerte y aislando la sal sólida. La sal puede aislarse enfriando la solución de reacción y, opcionalmente, sembrando la solución con el producto deseado y/o concentrando la solución. En forma opcional, el producto puede aislarse agregando un anti-disolvente a una solución del producto en un disolvente inerte. El sólido puede recogerse por métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte, por ejemplo, filtración o centrifugación.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y *tert*-butilamina en un disolvente inerte,

particularmente acetona y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de *terc*-butilamina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina en un disolvente inerte, particularmente acetato de etilo y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina en un disolvente inerte, particularmente acetato de etilo o acetato de isopropilo, y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y L-arginina en un disolvente inerte, particularmente etanol o propan-2-ol y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de L-arginina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y colina en un disolvente inerte y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de colina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico y tris(hidroximetil)metilamina y aislando el

producto. Particularmente se emplea un equivalente de tris(hidroximetil)metilamina.

42

La expresión "disolvente inerte" se refiere a un disolvente que no reacciona con los materiales de partida, reactivos, intermedios o productos en una manera que afecte negativamente el rendimiento del producto deseado.

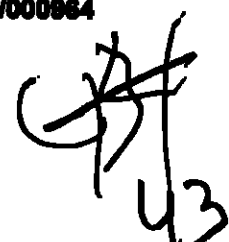
Preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administrarán normalmente por la vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o en otras vías inyectables, por la vía sublingual, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o por inhalación, en la forma de preparaciones farmacéuticas en una presentación de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y el paciente a tratarse y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Dosis diarias apropiadas del compuesto de la invención en tratamiento terapéutico de humanos son de alrededor de 0.0001-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0.001-10 mg/kg de peso corporal.

Se prefieren formulaciones orales particularmente tabletas o cápsulas que pueden formularse por métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte para proporcionar dosis del compuesto activo en el intervalo de 0.5mg a 500mg por ejemplo 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50mg, 100mg y 250mg.

Por consiguiente, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una formulación farmacéutica, incluido el compuesto de la invención, en mezcla con coadyuvantes diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.



Propiedades farmacológicas

Los compuestos de la invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones asociadas con sensibilidad inherente o inducida a la insulina (resistencia a la insulina) y trastornos metabólicos asociados (también conocidos como síndrome metabólico). Estas enfermedades incluirán, pero no se limitarán a, obesidad general, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, hiperglucemia, diabetes tipo 2 y la dislipidemia que aparecen característicamente con resistencia a la insulina. Esta dislipidemia, también conocida como el perfil de lipoproteína aterogénica, se caracteriza por ácidos grasos no-esterificados moderadamente elevados, partículas ricas en triglicéridos en lipoproteínas elevadas de muy baja densidad (VLDL), altos niveles de Apo B, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), asociados con bajos niveles de partículas apoAI y altos niveles de Apo B en la presencia de partículas densas y pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), fenotipo B.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en tratar pacientes con hiperlipidemias combinadas o mixtas o varios grados de hipertrigliceridemias y dislipidemia postprandial, con o sin otras manifestaciones del síndrome metabólico. Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos reduzca la morbimortalidad cardiovascular asociada con arteriosclerosis, debido a sus propiedades antidislipidémicas, así como antiinflamatorias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen macro-angiopatías de varios órganos internos que causan infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica de las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizador a la insulina, se espera también que el compuesto prevenga o retrase la evolución de diabetes tipo 2 del síndrome metabólico y diabetes del embarazo. Por lo tanto, se espera retrasar la evolución de complicaciones a largo plazo asociadas con hiperglucemia crónica en

diabetes sacarina, tales como la micro-angiopatías causantes de nefropatía, lesión retiniana e insuficiencia venosa periférica de los miembros inferiores. Además, el compuesto puede ser útil en el tratamiento de varias afecciones fuera del sistema cardiovascular, asociadas o no con resistencia a la insulina, como síndrome ovárico poliquístico, obesidad, cáncer y estados de enfermedad inflamatoria, incluidos trastornos neurodegenerativos tales como deterioro cognitivo benigno, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en controlar niveles de glucosa en pacientes que sufren de diabetes tipo 2.

La presente invención provee un método de tratar o prevenir dislipidemias, el síndrome de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos (como ya se definieron), que comprende la administración de un compuesto de la presente invención a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de él.

La presente invención provee un método de tratar o prevenir diabetes tipo 2 que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención a un mamífero (particularmente un humano) necesitado de él.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención como un medicamento.

En un aspecto adicional la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de resistencia a la insulina y/o trastornos metabólicos.

Terapia de Combinación

4/6
45

Los compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de arteriosclerosis, tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad.

El compuesto de la invención puede combinarse con otro agente terapéutico que disminuya la relación de LDL:HDL o un agente que cause una disminución en los niveles en circulación de colesterol LDL. En pacientes con diabetes sacarina, el compuesto de la invención puede combinarse asimismo con agentes terapéuticos usados para tratar complicaciones relacionadas con micro-angiopatías.

Un compuesto de la invención puede usarse junto con otras terapias para el tratamiento de síndrome metabólico o diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas; éstos incluyen fármacos de biguanida, por ejemplo metformina, fenformina y buformina, insulina (análogos sintéticos de insulina, amilina) y anti-hiperglucémicos orales (éstos se dividen en reguladores de glucosa prandial e inhibidores de alfa-glucosidasa). Un ejemplo de un inhibidor de alfa-glucosidasa es acarbosa o voglibosa o miglitol. Un ejemplo de un regulador de glucosa prandial es repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, pueden administrarse en asociación con un agente modulador de PPAR. Agentes moduladores de PPAR incluyen pero no se limitan a un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta, o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos. Agonistas apropiados de PPAR alfa y/o gamma, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos son bien conocidos en el arte. Éstos incluyen los compuestos descritos en WO 01/12187, WO 01/12612, WO99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO98/57941, WO01/40170, WO 04/000790, WO04/000295, WO 04/000294, WO 03/051822, WO 03/051821,

WO02/096863, WO03/051826, WO02/085844, WO01/040172, J Med Chem, 1996,39, 665, Concepto Experto sobre Patentes Terapéuticas, 10 (5), 623-634 (en particular los compuestos descritos en las solicitudes de patente enumeradas en página 634) y J Med Chem, 2000, 43, 527, todas las cuales se incorporan aquí por referencia. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere a muraglitazar (BMS 298585), rivoglitazona (CS-011), netoglitazona (MCC-555), balaglitazona (DRF-2593, NN-2344), clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozil, ciprofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, AVE-0847, AVE-8134, CLX-0921, DRF-10945, DRF-4832, LY-518674, LY-818, LY-929, 641597, GW-590735, GW-677954, GW-501516, MBX-102, ONO-5129, KRP-101, R-483 (BM131258), TAK-559 ó TAK-654. Particularmente un agonista PPAR alfa y/o gamma y/o delta se refiere a tesaglitazar (ácido (S)-2-etoxi-3-[4-(2-{4-metanosulfonil-oxifenil}etoxi)fenil]propanoico) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, un compuesto de la invención puede usarse en conjunción con una sulfonilurea por ejemplo: glimepirida, glibenclamida (gliburida), gliclazida, glipizida, gliquidona, cloropropamida, tolbutamida, acetohexamida, glicopiramida, carbutamida, glibonurida, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida, tolcilamida y tolazamida. Preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida o glibenclamida (gliburida). Más preferiblemente la sulfonilurea es glimepirida. La presente invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención en conjunción con uno, dos o más terapias existentes descritos en la sección de combinación. Las dosis de las otras terapias existentes para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas serán aquellas conocidas en el arte y aprobadas para uso por organismos de regulación, por ejemplo la FDA, y pueden encontrarse en el Orange Book publicado por la FDA. Alternativamente pueden usarse dosis más pequeñas como resultado de los beneficios derivados de la combinación. La presente invención incluye igualmente un compuesto de la presente invención en combinación con un agente reductor

de colesterol. Los agentes reductores de colesterol mencionados en esta solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Convenientemente el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo conformado por atorvastatina, bervastatina, cerivastatina, dalvastatina, fluvastatina, itavastatina, lovastatina, mevastatina, nicostatina, nivastatina, pravastatina y simvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial sodio o calcio, o su solvato, o un solvato de tal sal. Una estatina particular es atorvastatina, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco. Una estatina más particular es sal de calcio de atorvastatina. Una estatina particularmente preferida es, sin embargo, un compuesto con la designación química ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico [también conocido como ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[N-metil-N-(metilsulfonil)-amino]pirimidin-5-il](3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico] o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato de tal sal. El compuesto ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil-(metilsulfonil)-amino]-pirimidin-5-il](3R,5S)-3, 5-dihidroxihept-6-enoico, y sus sales de calcio y sodio se divulgan en la Solicitud de Patente Europea, Publicación No. EP-A-0521471, y en Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444. Esta última estatina se conoce bajo su designación genérica rosuvastatina.

En la presente solicitud, el término "agente reductor de colesterol" incluye asimismo modificaciones químicas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos.

La presente invención incluye también un compuesto de la presente invención en combinación con un agente secuestrante de ácido biliar, por ejemplo colestipol o colestiramina o colestagel.

16/9/48

La presente invención incluye además un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor del sistema de transporte de ácido biliar en el fíleon (inhibidor de IBAT).

Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora de IBAT; véase por ejemplo los compuestos descritos en WO 93/16055, WO 94/18183, WO 94/18184, WO 96/05188, WO 96/08484, WO 96/16051, WO 97/33882, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/38182, WO 99/32478, WO 99/35135, WO98/40375, WO 99/35153, WO 99/64409, WO99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO 00/61568, WO 00/62810, WO 01/68906, DE 19825804, WO 00/38725, WO 00/38726, WO00/38727, WO 00/38728, WO 00/38729, WO 01/68906, WO01/66533, WO 02/32428, WO 02/50051, EP 864 582, EP489423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595 y EP624596 y el contenido de estas solicitudes de patente se incorporan aquí por referencia. Otros compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora de IBAT se han descrito en WO 94/24087, WO 98/56757, WO 00/20392, WO 00/20393, WO 00/20410, WO 00/20437, WO 01/34570, WO 00/35889, WO 01/68637, WO 02/08211, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/091232, WO 03/106482, JP 10072371, US 5070103, EP 251 315, EP 417 725, EP 869 121, EP 1 070 703 y EP 597 107 y el contenido de estas solicitudes de patente se incorporan aquí por referencia.

Clases particulares de inhibidores de IBAT, apropiados para uso en la presente invención son benzotiepinas, y los compuestos descritos en las reivindicaciones, particularmente la reivindicación 1, de WO 00/01687, WO 96/08484 y WO 97/33882 se incorporan aquí por referencia. Otras clases adecuadas de inhibidores de IBAT son las 1,2-benzotiazepinas, 1,4-benzotiazepinas y 1,5-benzotiazepinas. Una clase adicional apropiada de inhibidores de IBAT son las 1,2,5- benzotiadiazepinas.

Un compuesto particular apropiado que posee actividad inhibidora de IBAT es ácido (3*R*,5*R*)-3-butil-3-etil-1,1-dioxido-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il β-D-glucopiranosidurónico (EP 864 582). Otros inhibidores apropiados de IBAT incluyen una de:

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(carboximetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(carboximetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenil-1'-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]metil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(2-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N'*-(5-carboxipentil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

5/50

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-carboxietil) carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-(2-sulfoetil) carbamoil]-2-fluorobencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{(R)-1-[*N''*-(R)-(2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]-2-hidroxietyl}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-carboximetil]carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{ α -[*N'*-((etoxi)(metil)fosforil-metil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3-butil-3-etil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(hidroxi)(metil)fosforil]etil}carbamoil)bencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-metiltio-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(metil)(etil)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-{*N*-[(R)- α -(*N'*-{2-[(metil)(hidroxi)fosforil]etil}carbamoil)-4-hidroxibencil]carbamoilmetoxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[(R)-*N'*-(2-metilsulfinil-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metoxi-8-[*N*-{(R)- α -[*N'*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((R)-1-carboxi-2-metiltio-etil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxibutil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxietil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-((S)-1-carboxi-2-(R)-hidroxipropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)- α -[*N*-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxietil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-carboxi-2-metiltioetil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-hidroxi-1-carboxietil)carbamoil]propil}carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxi-2-metilpropil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxipropil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-[N-((R/S)- α -{N-[1-(R)-2-(S)-1-hidroxi-1-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-il]carbamoil}-4-hidroxibencil)carbamoilmetoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]-4-hidroxibencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina; y

1,1-dioxo-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)carbamoil]bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención de la fórmula A, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente

53
74

aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de uno o más de los siguientes agentes seleccionados de:

un inhibidor de CETP (proteína de transporte de colesterol éster), por ejemplo los referenciados y descritos en WO 00/38725, página 7 renglón 22- página 10, renglón 17, la cual se incorpora aquí por referencia;

un antagonista de absorción de colesterol, por ejemplo azetidinonas tales como SCH 58235 y las descritas en US 5,767,115, la cual se incorpora aquí por referencia;

un inhibidor de MTP (proteína de transporte de microsomas), por ejemplo los descritos en Science, 282, 751-54, 1998, que se incorporan aquí por referencia;

un derivado de ácido nicotínico, incluidos productos de combinación y liberación lenta, por ejemplo, ácido nicotínico (niacina), acipimox y niceritrol;

un compuesto de fitosterol por ejemplo estanoles;
probucol;

un ácido graso omega-3 por ejemplo Omacor™;

un compuesto anti-obesidad por ejemplo orlistat (EP 129,748) y sibutramina (GB 2,184,122 y US 4,929,629);

un compuesto anti-hipertensor, por ejemplo un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (ACE),

un antagonista de receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador adrenérgico alfa, un bloqueador adrenérgico beta por ejemplo metoprolol, un bloqueador alfa/beta mixto, un estimulante adrenérgico, un bloqueador de canal de calcio, un bloqueador AT-1, un salurético, un diurético o un vasodilatador;

un antagonista de CB 1 ó agonista inverso por ejemplo como se describe en WO01/70700 y EP65635;

aspirina;

un antagonista de hormona concentradora de melanina (MCH);

un inhibidor de PDK; o

54

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y ROR α ;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Inhibidores particulares de ACE o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos, incluidos metabolitos activos, que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos: alacepril, alatriopril, altiopril cálcico, ancovenin, benazepril, clorhidrato de benazepril, benazeprilat, benzoilcaptopril, captopril, captopril-cisteína, captopril-glutathión, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sódico, fosinopril, fosinopril sódico, fosinoprilat, ácido fosinoprilico, glicopril, hemorfina-4, idrapril, imidapril, indolapril, indolaprilat, libenzapril, lisinopril, liciumina A, liciumina B, mixanpril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muraceína A, muraceína B, muraceína C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, quinapril, clorhidrato de quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, clorhidrato de spirapril, spiraprilat, spiropril, clorhidrato de spiropril, temocapril, clorhidrato de temocapril, teprotide, trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril y zofenoprilat. Inhibidores preferidos de ACE para uso en la presente invención son ramipril, ramiprilat, lisinopril, enalapril y enalaprilat. Inhibidores más preferidos de ACE para usos en la presente invención son ramipril y ramiprilat.

Antagonistas preferidos de angiotensina II, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de tales sales o sus profármacos para uso en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan

a, los compuestos: candesartán, candesartán cilexetil, losartán, valsartán, irbesartán, tasosartán, telmisartán y eprosartán. Antagonistas de angiotensina II particularmente preferidos o sus derivados farmacéuticamente aceptables para uso en la presente invención son candesartán y candesartán cilexetil.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de diabetes tipo 2 y sus complicaciones asociadas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

Por lo tanto, en una característica adicional de la invención, se provee un método de tratar afecciones hiperlipidémicas un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención en administración simultánea, consecutiva o separada con una cantidad efectiva de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende un compuesto de la presente invención y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de la presente invención en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende:

- a) un compuesto de la presente invención junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria;
- b) uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en una segunda presentación farmacéutica unitaria; y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la presente invención y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de síndrome metabólico o

SA

diabetes tipo 2 y sus complicaciones en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de un compuesto de la presente invención y uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades hiperlipidémicas en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, con la administración simultánea, consecutiva o separada de una cantidad efectiva de uno de los demás compuestos descritos en esta sección de combinación, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profármaco, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de tal tratamiento terapéutico.

Experimental

Las mediciones ^1H NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Mercury 300 o espectrómetros Varian UNITY plus 400, 500 ó 600, que operan en frecuencias ^1H de 300, 400, 500 y 600 MHz, respectivamente, y a frecuencias ^{13}C de 75, 100, 125 y 150 MHz, respectivamente.

Las mediciones se realizaron en la escala delta (δ).

A menos que se especifique lo contrario, las variaciones químicas se dan en ppm con el disolvente como estándar interno.

24

58

El análisis de difracción de rayos X de polvos (XRPD) se llevó a cabo usando cortes en muestras ("*slits on samples*") preparadas de acuerdo con métodos estándar con y/o sin usar un estándar interno. Métodos estándar se describen, por ejemplo en Giacovazzo, C. y colaboradores (1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R. y Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London; o Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York. Los análisis de rayos X se efectuaron usando un difractómetro Siemens D5000 o un Philips X'Pert MPD. Los análisis de rayos X se realizaron usando un difractómetro de radiación Cu Siemens D5000 y un Philips X'Pert MPD. El eje X en las Figuras siguientes 2-theta y el eje Y es intensidad.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC) se efectuó usando un instrumento Mettler DSC820, un Mettler DSC820E o un Perkin Elmer DSC 7, de acuerdo con métodos estándar, por ejemplo los descritos en Höhne, G. W. H. y colaboradores (1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin.

El análisis termogravimétrico (TGA) se llevó a cabo usando un instrumento Mettler Toledo TGA850, un Mettler Toledo TG851 o un Perkin Elmer TGA 7.

Se apreciará por la persona experta en el arte que formas cristalinas de compuestos de la invención pueden prepararse por analogía con procesos descritos aquí y/o de acuerdo con los Ejemplos que siguen, y pueden mostrar esencialmente los mismos patrones de difracción XRPD y/o DSC y/o termogramas TGA, como los divulgados aquí. Por "esencialmente los mismos" patrones de difracción XRPD y/o DSC y/o termogramas TGA, incluimos aquellas instancias donde es claro de los patrones relevantes y/o termogramas (permitiendo el error experimental) que se ha formado

esencialmente la misma forma cristalina. Cuando se suministran, las temperaturas de iniciación DSC pueden variar en el margen de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ (por ejemplo, $\pm 2^{\circ}\text{C}$), y los valores de distancia XRPD pueden variar en el margen de ± 2 de la última cifra decimal. Se observará por la persona experta en el arte que las intensidades XRPD pueden variar cuando se miden para esencialmente la misma forma cristalina por una variedad de razones incluidas, por ejemplo, orientación preferida.

Abreviaturas

Abreviaturas de NMR

- t triplete
- s singlete
- d doblete
- q cuartete
- m multiplete
- bs singlete amplio

Abreviaturas de XRPD

- XRPD difracción de rayos X de polvos
- d-valor el espacio entre sucesivos planos paralelos *hkl* en una estructura de cristal

Intensidad (relativa %)	Definición
25 - 100	vs (muy fuerte)
10 - 25	s (fuerte)
3 - 10	m (media)
1 - 3	w (débil)

- TGA análisis termogravimétrico
- DSC calorimetría diferencial de barrido

Ejemplos

Preparación del Material de Partida

Método 1

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

(i) Etil (2S)-3-{4-[2-(benciloxi)-2-oxoetoxi]fenil}-2-etoxipropanoato

A una solución de etil (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato (23.8 g, 100 mmol, preparado como se describe en WO99/62872) en acetonitrilo (200 mL) se agregó carbonato de potasio anhidro (31.9 g, 231 mmol), seguido por bromoacetato de bencilo (17.4 mL, 110 mmol) y la mezcla de reacción se hizo refluir de un día para otro. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura de la sala, se extrajeron por filtración las sales insolubles y la solución se concentró *in vacuo*. El residuo se absorbió en acetato de etilo (300 mL), y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso (3 x 100 mL,) y salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró *in vacuo*. La purificación en gel de sílice con cloruro de metileno como el eluyente y la recolección de fracciones puras produjo 22.4 g (58%) de un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 15.2, 38.6, 60.9, 65.6, 66.3, 67.0, 80.4, 114.6, 128.5, 128.6, 128.7, 130.6, 135.3, 156.7, 169.0, 172.6.

(ii) Ácido {4-[(2S)-2,3-dietoxi-3-oxopropil]fenoxi}acético

A una solución de etil (2S)-3-{4-[2-(benciloxi)-2-oxoetoxi]fenil}-2-etoxipropanoato (22.33 g, 57.8 mmol) en THF recién destilado (290 mL) se agregó Pd/C (10%, 3.1 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó bajo presión atmosférica a temperatura de la sala de un día para otro.

La mezcla se filtró a través de un tapón de cCelita y el filtrado se concentró *in vacuo* para producir 16.6 g (97%) de un aceite amarillo claro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 8.48 (bs, 1H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 15.1, 38.5, 61.0, 65.1, 66.4, 80.3, 114.6, 130.7, 130.9, 156.4, 172.7, 173.7

(iii) Etil (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)aminol-2-oxoetoxi]fenil})propanoato

A una solución de ácido {4-[(2S)-2, 3-dietoxi-3-oxopropil]fenoxi}acético (0.110 g, 0.37 mmol) en cloruro de metileno (3.7mL) se agregaron N-hexil-2-feniletilamina (0.080 g, 0.39 mmol) y DMAP (0.045 g, 0.37 mmol), seguidos por clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.071 g, 0.37 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 mL), y la fase orgánica se lavó con 5% HCl (3 x 25 mL), NaHCO₃ acuoso (25 mL) y salmuera (25mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo*. La purificación de una columna pre-empacada de gel de sílice (Columna Isolute® SPE, 5 g Si/25 mL) con metanol (gradiente 0-1%) en cloruro de metileno como el eluyente produjo 0.125 g (70%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.92 (m, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.19-1.33 (m, 9H), 1.45-1.65 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.12-

3.21 y 3.29-3.42 (2m, 3H, rotámeros) 3.50-3.65 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.39 y 4.65 (2s, 2H, rotámeros), 6.75 y 6.86 (2d, 2H, rotámeros), 7.10-7.34 (m, 7H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.1, 14.3, 15.1, 22.6, 26.5, 26.7, 27.4, 29.0, 31.5, 31.6, 33.9, 35.3, 38.5, 45.9, 48.1, 48.3, 48.9, 60.8, 66.2, 67.5, 80.4, 114.5, 126.4, 126.9, 128.5, 128.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.5, 138.3, 139.2, 156.9, 157.0, 167.6, 167.8, 172.5. (El número de picos es mayor que el número de átomos de carbono debido a rotámeros.)

(iv) Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

A una solución de etil (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoato (0.081 g, 0.17 mmol) en THF (8.6 mL) se agregaron 4.3 mL de 0.10 M de solución de LiOH y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. La mezcla de reacción se acidificó con 2M de HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo* para producir 0.073 g (96%) de un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.93 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.20-1.35 (m, 6H), 1.47-1.62 (m, 2H), 2.80-2.99 (m, 3H), 3.00-3.09 (m, 1H), 3.11-3.21 y 3.31-3.44 (2m, 3H, rotámeros), 3.50-3.67 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.40 y 4.66 (2s, 2H, rotámeros), 6.75 y 6.85 (2d, 2H, rotámeros), 7.10-7.35 (m, 7H), 8.86 (bs, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 14.1, 15.1, 22.6, 22.6, 26.6, 26.7, 27.3, 28.9, 31.5, 31.6, 33.8, 35.2, 38.1, 46.1, 48.3, 48.4, 49.0, 66.7, 67.4, 79.9, 114.6, 126.4, 127.0, 128.6, 128.9, 130.0, 130.1, 130.6, 130.7, 138.2,

139.1, 156.9, 157.0, 168.1, 168.2, 175.6. (El número de picos es mayor que el número de átomos de carbono debido a rotámeros.)

Método 2

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

a) Fenetilamina (30.0 g) se trató con 6M de hidróxido de sodio acuoso (61.5 ml) en tolueno (100 ml). Una solución de cloruro de cloroacetilo (28.0 g) en tolueno (50 ml) se agregó bajo control de temperatura. Una vez completa la reacción, la lechada de reacción se calentó hasta que se obtuvo una solución completa, y se eliminó la fase agua. La fase orgánica se lavó con cloruro de hidrógeno acuoso y agua. La fase tolueno resultante se redujo por evaporación, y se agregó éter diisopropílico a la solución de tolueno. La solución se enfrió y se recogió 1-cloro-N-fenetilacetamida (42.3 g) por filtración, se lavó y se secó. El producto se analizó por LC (99.8 % de área) y NMR.

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2.88 (t, 2H), 3.60 (dd, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.62 (bs, 1H), 7.19-7.58 (m, 5H).

b) Una mezcla de carbonato de potasio (31.5 g), 1-cloro-N-fenetilacetamida (15.0 g), etil (2S)-2-etoxi-3-(4-hidroxifenil)propanoato (18.1 g) (véase WO 99/62871) y acetonitrilo (150 ml) se agitó y se llevó a ebullición bajo reflujo. Una vez completa la reacción, la mezcla se enfrió, y las sales inorgánicas se extrajeron por filtración y se lavaron con acetonitrilo. La solución restante se redujo por destilación y el producto se cristalizó de acetato de etilo y hexanos. Se recogió etil (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)propanoato (24.5 g) por filtración, se lavó y se secó. El producto se analizó por LC (98.6 % de área) y NMR.

^1H NMR δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1.18 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.86 (t, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.37 (dq, 1H), 3.58-3.68 (m, 3H), 4.00 (dd, 1H), 4.20 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.65 (bs, 1H), 6.79 (dm, 2H), 7.14-7.36 (m, 7H).

64

c) Una solución de etil (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etoxi}-fenil)propanoato (36.0 g) en THF (270 ml) se agregó a una solución de hidróxido de litio (6.51 g) disuelto en agua (360 ml). La mezcla se agitó a temperatura de la sala. Una vez completa la reacción, la mezcla se evaporó bajo presión reducida para retirar THF. Luego de la evaporación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y se acidificó con ácido clorhídrico. El producto acidificado se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con agua y se evaporó a un volumen reducido. El producto se cristalizó de acetato de etilo y éter diisopropílico. Se extrajo por filtración ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-oxo-2-[(2-feniletil) amino]etoxi}fenil)-propanoico (28.0 g) y se lavó con éter diisopropílico y se secó bajo vacío.

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 2.85 (t, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.46 (dq, 1H), 3.56-3.71 (m, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.78 (dm, 2H), 7.10-7.38 (m, 7H).

d) Sulfóxido de dimetilo (DMSO)(2750 mL), hidróxido de potasio en polvo (244 g) y ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etoxi}fenil)propanoico (250 g) se agitaron a aproximadamente 18°C durante alrededor de 20 minutos. Se agregó 1-bromohexano (344 g = 292 mL) durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se agregó éter diisopropílico (1000 mL) seguido por filtración, extracción y separación de la mezcla. La capa de DMSO se extrajo aún más con éter diisopropílico (2x1000 mL). La capa de DMSO se acidificó con 4M de HCl (acuoso) (950 mL). Se agregaron éter diisopropílico (3000 mL) y agua (2500 mL) seguidos por extracción. Las capas se separaron (pH~2 de capa acuosa) y la capa de éter diisopropílico se lavó con agua (2500 mL). La capa de éter diisopropílico se concentró *in vacuo* a un aceite claro, muy viscoso. Rendimiento 317 g, análisis 88.1%, rendimiento corregido 91.1%, pureza LC 97.2%, e.e. 97.8%. Pureza LC y LC quiral de acuerdo con el ejemplo de referencia.

¹H NMR δ_H (400 MHz, CDCl₃) : 0.75-0.85 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.14-1.29 (m, 6H), 1.40-1.55 (m, 2H), 2.76-2.93 (m, 3H), 2.97-3.06 (m, 1H), 3.06-3.14 y 3.28-3.43 (2m, 3H, rotámeros), 3.45-3.58 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.32 y 4.59 (2s, 2H, rotámeros), 6.68 y 6.80 (2dm, 2H, rotámeros), 7.02-7.31 (m, 8H).

Ejemplo 1

Sal de (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (1.51 g) se disolvió en acetato de etilo (15 ml/g) a temperatura de la sala. En seguida se agregó (1R,2S)-(+)-cis-amino-2-indanol (1 mol equivalente) a la solución, seguido por adición de semilla. La lechada se agitó a temperatura de la sala, y el producto (1.89 g) se extrajo por filtración para producir el compuesto del título, que se confirmó por XRPD y NMR.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.5 (1H, d), 7.4-7.1(10H, m), 6.8 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.4 (4H, br s), 4.6 (2H,m), 4.4 (2H, m), 3.9 (1H, m), 3.5 (3H, m), 3.4-3.2 (2H, m), 3.2-3.0 (3H, m), 2.9 (4H, m), 1.5 (2H, br m), 1.3 (6H, br s), 1.1 (3H, m), 0.9 (3H, m).

Ejemplo 2

(1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil) amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (109 mg) y (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (36 mg) se disolvieron en acetato de etilo (1.4 ml) y se agitaron a temperatura de la sala. Cuando la sal se hubo precipitado se agregó acetato de etilo (3.2 ml). La lechada se agitó a temperatura de la sala, se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (1 ml) y se secaron por succión. El producto se confirmó como (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-

66

oxoetoxi}fenil)propanoato de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-aminio con LC y XRPD.

Ejemplo 3

Sal de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (1.00 g) y (1*R*,2*S*)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (0.27 g) se disolvieron en acetato de isopropilo (40 ml) y se agitaron a temperatura de la sala. Cuando se hubo precipitado una sal, la lechada se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de isopropilo (20 ml) y se secó por succión para producir 0.97 g del compuesto del título.

Ejemplo 4

Sal de L-arginina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

L-Arginina (11.32g) se disolvió en 25 ml de agua destilada a 60°C. La solución clara caliente de L-arginina en agua se agregó agitando a una solución de ácido (2*S*)-2-etoxi 3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (33g) en 2-propanol (150 ml). La solución resultante se evaporó a un aceite, el cual se precipitó agregando 150 ml de acetato de isopropilo, agitando al mismo tiempo. La sal amorfa se extrajo por filtración y se secó bajo vacío a 40°C. Se obtuvieron 36g de rendimiento. Se disolvió una pequeña cantidad de material en acetato de butilo caliente y se re-precipitó por adición de ciclohexano. Este material se secó en vacío a 40°C y se usó para análisis NMR.

¹H-NMR (400 MHz, MeOD):

7.2 (7H, m), 6.9 (1H, d), 6.7 (1H, d), 4.7 (1H, s), 4.4 (1Hs), 3.8 (1H, m), 3.6 (4H, m), 3.4 (1H, t), 3.2 (4H, m), 2.9 (4H, m), 1.9 (2H, m), 1.7 (2H, m), 1.6 (2H, br m), 1.3 (6H, br s), 1.1 (3H, t), 0.9 (3H, t)

Ejemplo 5**Sal de L-arginina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico**

El ácido (2S)-2-etoxi 3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0.197 g) se disolvió en 95% de etanol y se agregó L-arginina (1 mol equivalente) a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente, seguida por evaporación a sequedad y adición de isooctano (10 ml/g). La lechada se agitó a temperatura de la sala, y el producto se extrajo por filtración y se analizó por XRPD.

Ejemplo 6**Sal de *tert*-butilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico**

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0.49 g) y *tert*-butilamina (0,077 g) se mezclaron en acetona (8 ml/g), seguida por adición de isooctano (8 ml/g) y se agitó a temperatura de la sala. El producto (0.36 g) se extrajo por filtración y se lavó con isooctano (4 ml/g) y se secó en temperatura de la sala. El producto se confirmó por NMR y XRPD.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

7.3-7.0 (7H, m), 6.7 (1H, d), 6.6 (1H, d), 4.6 (1H, s), 4.3 (1H, s), 3.7 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.5 (2H, m), 3.3 (1H, t), 3.1 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.7 (3H, m), 1.5 (2H, br m), 1.3 (9H, br s), 1.2 (6H, br s), 1.0 (3H, t), 0.8 (3H, m)

Propiedades**Ejemplos de propiedades de (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico**

DSC mostró una endoterma con una temperatura de iniciación extrapolada de 104 °C. TGA mostró una pérdida de peso de 0 % p/p entre 24-75°C. El análisis DSC repetido en una muestra más pura puede dar un punto de fusión más alto. Los cristales de (1*R*, 2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico (obtenido a modo del ejemplo anterior y/o por otros modos) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación y se muestran en Figura A

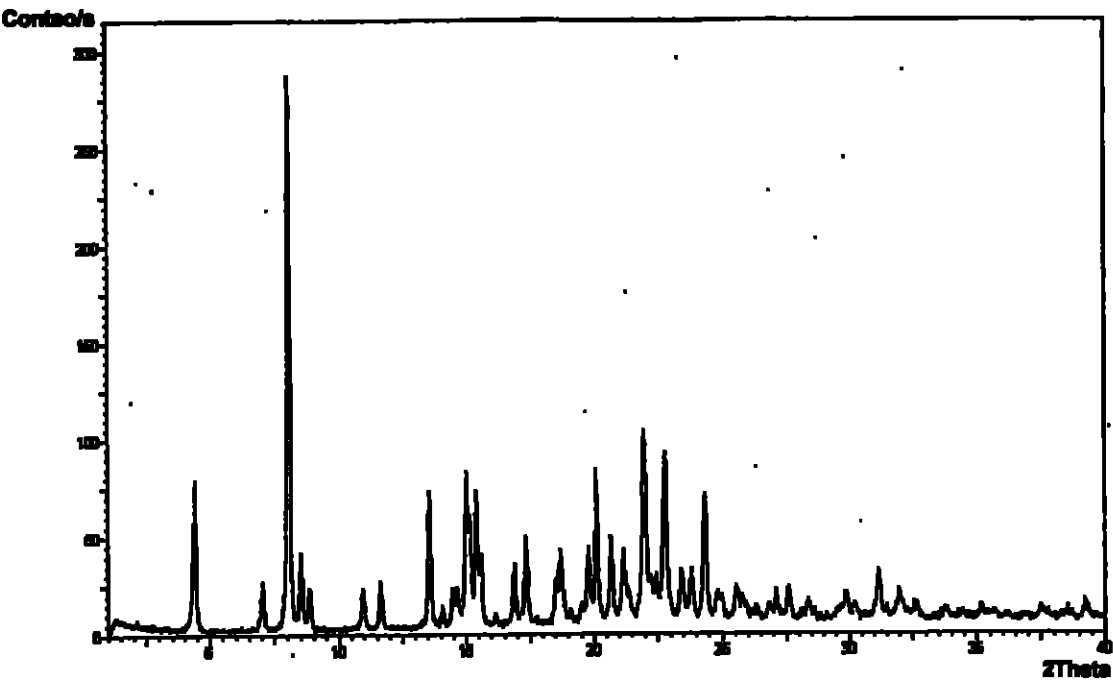


Figura A: Patrón XRPD de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico

d-valor (Angstrom)	intensidad (rel)
20.0	S
12.6	M
11.0	Vs
10.4	M
10.0	M
8.1	m
7.6	m



69

6.5	s
6.3	w
6.1	m
6.0	m
5.9	s
5.8	s
5.7	s
5.7	m
5.2	m
5.1	s
4.79	m
4.74	m
4.49	m
4.41	s
4.29	m
4.20	m
4.16	w
4.04	s
4.00	w
3.96	m
3.90	s
3.79	m
3.74	m
3.66	s
3.59	w
3.56	w
3.49	w
3.46	w
3.32	w
3.29	w
3.23	w

3.14	w
2.99	w
2.96	w
2.87	m
2.80	w
2.75	w
2.29	w

Ejemplos de sal de L-arginina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-hexil(2-feniletil)amino}-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

El ácido (2S)-2-etoxi 3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0.197 g) se disolvió en 95% de etanol y L-arginina (1 mol equivalente) se agregó a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente, seguida por evaporación a sequedad y adición de isooctano (10ml/g). La lechada se agitó a temperatura de la sala, y el producto se extrajo por filtración y se analizó por XRPD.

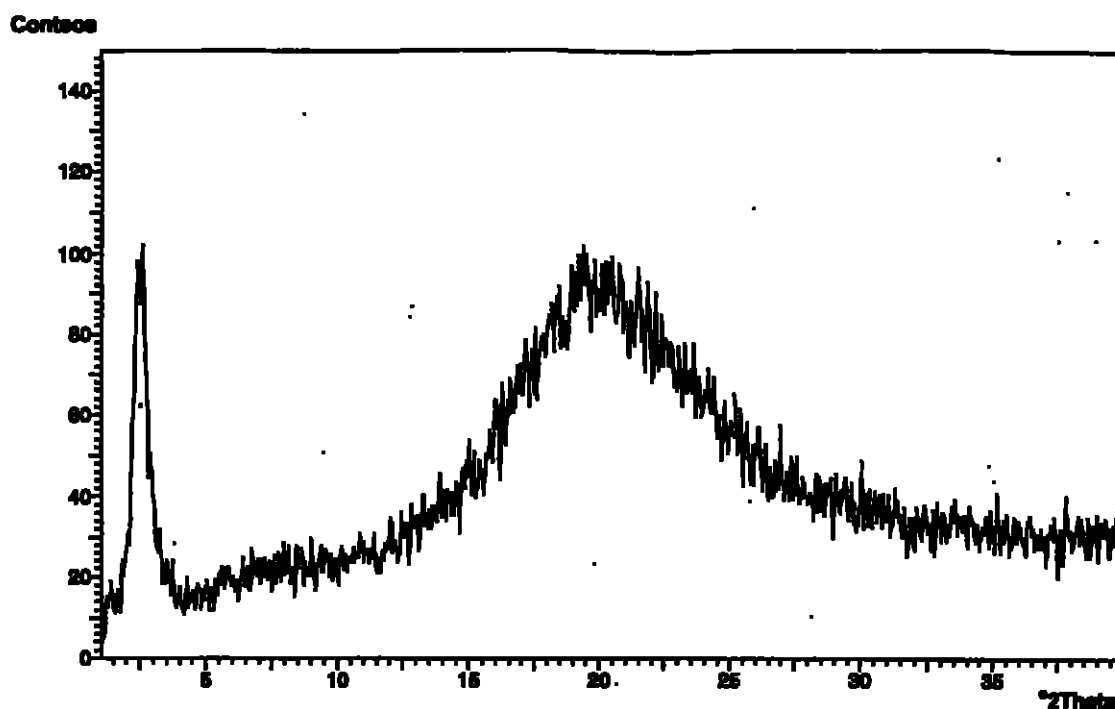


Figura B: Patrón XRPD de sal de L-arginina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil (2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

71

Ejemplos de propiedades de sal de *terc*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico

DSC mostró una endoterma con una temperatura de iniciación extrapolada de 107°C. TGA mostró una pérdida de peso de 12.7% p/p entre 102-236°C. El análisis DSC repetido sobre una muestra más pura puede dar un punto de fusión más alto. Cristales de sal de *terc*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico (obtenido a modo del ejemplo anterior y/o por otros modos) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación y se muestran en Figura C.

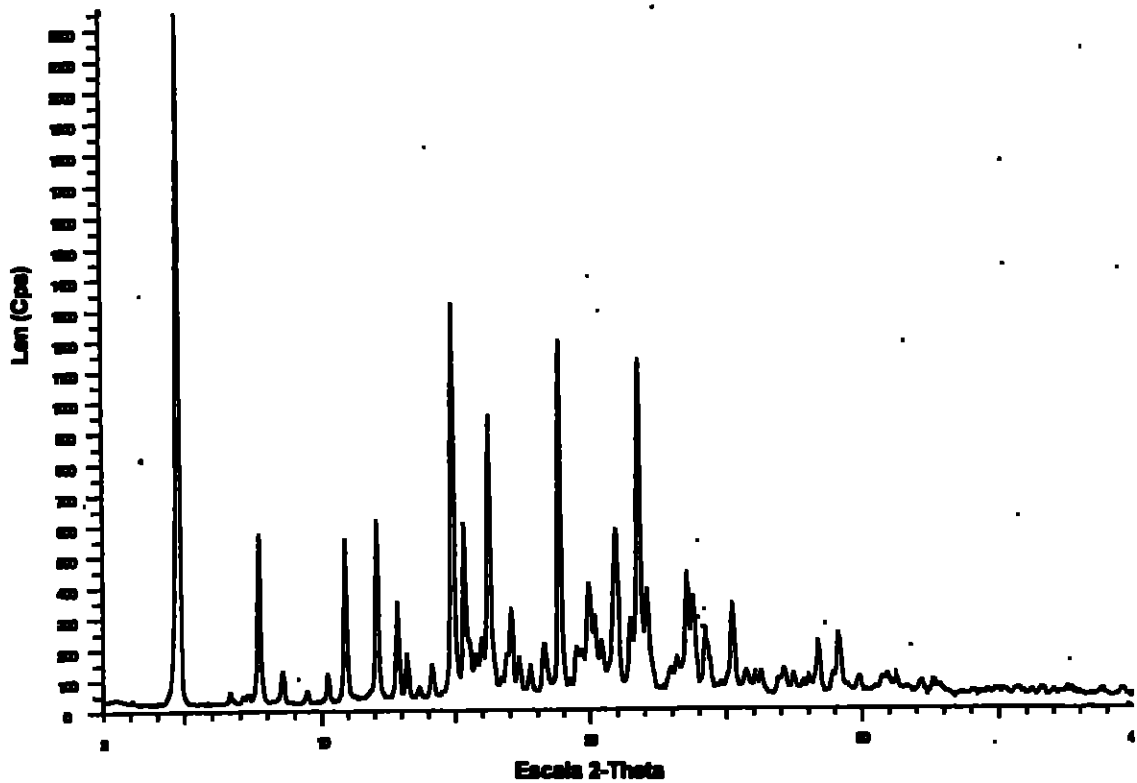


Figura C: Patrón XRPD de sal de *terc*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico.

d-valor	intensidad
(Angstrom)	(rel)
18.7	vs
11.5	m

 72

10.4	w
8.7	w
8.1	m
7.3	m
6.9	m
6.7	w
6.3	w
5.9	s
5.8	m
5.5	s
5.2	w
5.1	w
5.00	w
4.86	w
4.71	s
4.44	w
4.24	m
4.08	s
4.02	w
3.77	m
3.74	w
3.67	w
3.53	w
3.14	w
3.06	w

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Compuesto A se examinó en los análisis descritos en WO 03/051821.

Los compuestos de la invención tienen una EC₅₀ de menos de 0.5µmol/l para PPARα y compuestos preferidos tienen una EC₅₀ de menos de 0.05µmol/l para PPARα. Los compuestos de la presente invención son más

potentes con respecto a PPAR α que con respecto a PPAR γ . Se cree que esta relación es importante con respecto a la actividad farmacológica de los compuestos y a su perfil terapéutico.

Además, los compuestos de la presente invención exhiben propiedades DMPK (Metabolismo y Farmacocinética del Medicamento) mejoradas, por ejemplo, presentan una estabilidad metabólica mejorada *in vitro*, y exhiben asimismo curvas de respuesta favorable a la dosis *in vivo*. Los compuestos tienen igualmente un perfil toxicológico promisorio.

Otros ejemplos de sales de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ejemplo 7

Sal de adamantilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0.32g, 0.7 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) en un matraz de base redonda.

Adamantilamina (0.11 g, 0.7 mmol) se disolvió en una pequeña porción de cloruro de metileno (2 ml), y la solución se agregó al matraz de base redonda. El disolvente se dejó evaporar lentamente a temperatura de la sala hasta que quedó un cuarto del disolvente. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron bajo vacío.

Ejemplo 8

Una sal de N-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0.49 g) y N-bencil-2-feniletilamina (0.24 ml) se mezclaron en acetona (4 ml). Luego se agregó isooctano (4ml) y la lechada se agitó a

74

temperatura de la sala de un día para otro, y luego se extrajo por filtración. La cristalinidad del producto se confirmó por XRPD.

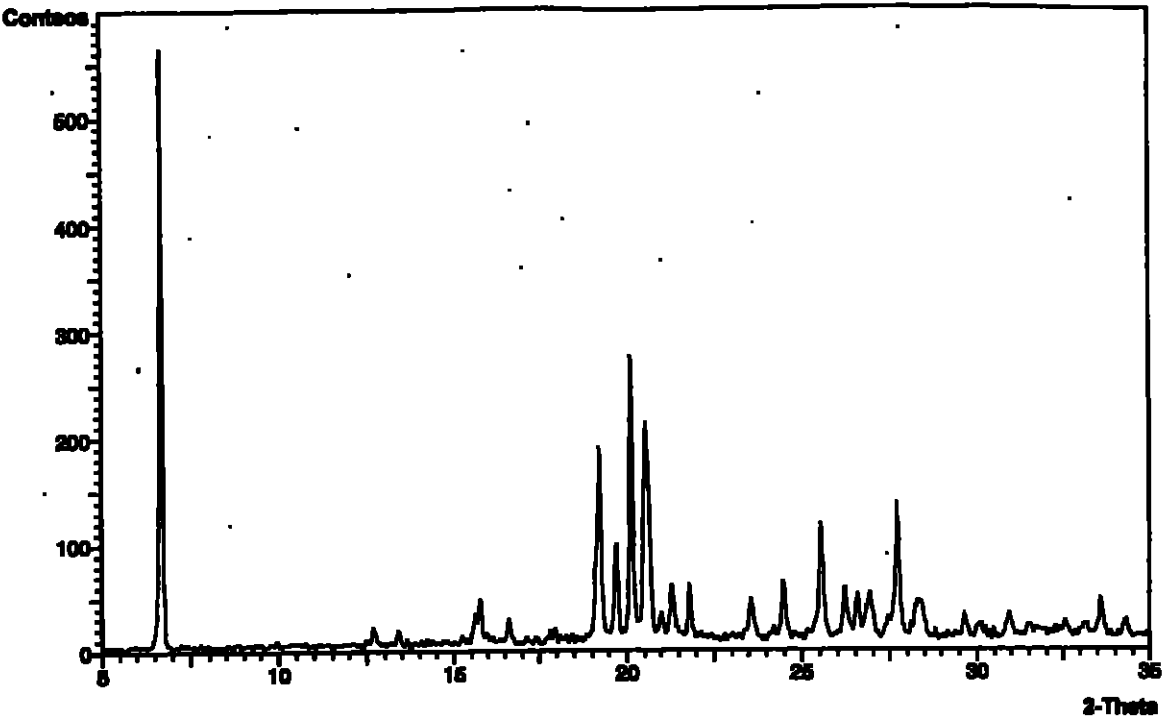


Figura D: Patrón XRPD de la sal de *N*-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico.

d-valor (Å)	Intensidad Relativa
13.3	vs
4.62	s
4.51	m
4.42	s
4.33	s
4.18	w
4.08	w
3.64	w
3.49	m
3.40	w
3.22	m

Definiciones usadas:

% de Intensidad Relativa * Definición

60-100	vs (muy fuerte)
30-60	s (fuerte)
11-30	m (media)
5-11	w (débil)
< 5	vw (muy débil)

*Las intensidades relativas se derivan de difractogramas medidos con cortes variables.

Ejemplo 9

Una sal de *N*-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0,98g) y *N*-bencil-2-feniletilamina (0,52 ml) se mezclaron en IPA (1 ml). Luego se agregó *n*-butil acetato (4 ml) y se adicionó semilla. La lechada se agitó a temperatura de la sala durante > 72 horas, y luego se evaporó casi a sequedad y se filtró. El producto se analizó por LC para confirmar el análisis.

Ejemplo 10

Una sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico

Ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico (0,98g) y *N,N'*-dibenciletilendiamina (0,46 ml) se mezclaron en isopropanol (1ml). Luego se agregó *n*-butil acetato (4 ml) y la lechada se agitó a temperatura de la sala durante > 72 horas, y luego se extrajo por

[Handwritten signature]

76

filtración. El producto se analizó por LC para confirmar el análisis. El producto se analizó por XRPD.

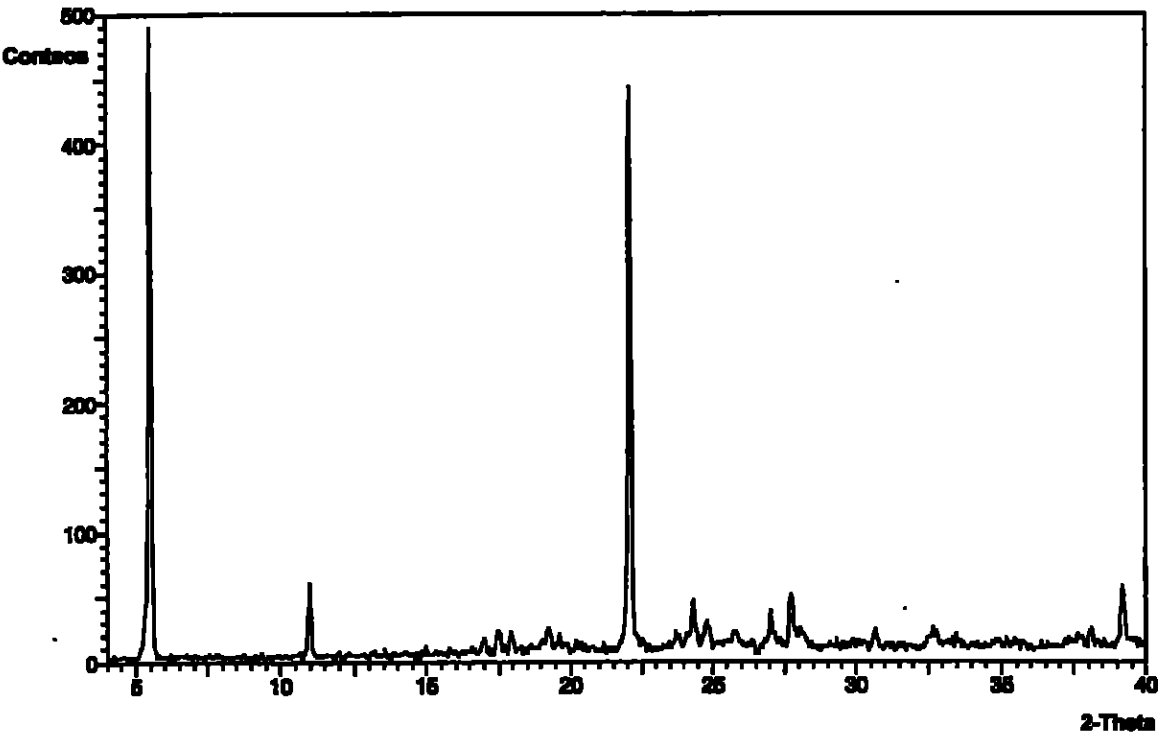


Figura E: Patrón XRPD de sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetoxi} fenil) propanoico

d-valor (Å)	Intensidad Relativa
16.2	vs
8.1	m
4.03	vs
3.36	w
3.30	w
3.22	w
2.30	w

Definiciones usadas:

% Intensidad Relativa * Definición

60-100	vs (muy fuerte)
30-60	s (fuerte)
11-30	m (media)
5-11	w (débil)
<5	vw (muy débil)

* Las intensidades relativas se derivan de difractogramas medidos con cortes variables.

Ejemplo 11

Una sal de N-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico

Ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi} fenil)propanoico (0,98g) y N,N'-dibenciletilendiamina (0,52 ml) se mezclaron en IPA (1ml). Luego se agregó n-butil acetato (4 ml) y se adicionó semilla. La lechada se agitó a temperatura de la sala durante > 72 horas, y luego se evaporó a sequedad y se filtró. El producto se analizó por LC para confirmar el análisis.

Reivindicaciones:

1. Un compuesto seleccionado de una o más de las siguientes:

una sal de (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de L-arginina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico;

una sal de *terc*-butilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico;

una sal de colina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de adamantilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de *N*-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

o

una sal de ácido tris(hidroximetil)metilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de una o más de las siguientes:

una sal de (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de L-arginina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico;

una sal de *terc*-butilamina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico;

una sal de colina de ácido (2S)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

o

79

una sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

una sal de adamantilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de *N*-bencil-2-feniletanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico; o

una sal de *N*-bencil-2-(bencilamino)etanaminio de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico.

4. Un compuesto seleccionado de:

una sal de (1*R*,2*S*)-2-hidroxiindan-1-amina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxi}fenil)propanoico;

una sal de L-arginina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico; o

una sal de *tert*-butilamina de ácido (2*S*)-2-etoxi-3-(4-{2-[hexil(2-feniletil)amino]-2-oxoetoxifenil)propanoico.

5. Una sal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que puede ser un solvato, un hidrato, un solvato/hidrato mixto, un solvato o un anhidrato.

6. Una sal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en forma cristalina o parcialmente cristalina.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.162)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101078-1 WO
I	Title of Invention	PHARMACEUTICALLY USEFUL SALTS OF CARBOXYLIC ACID DERIVATES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	AURELL, Carl-Johan
III-1-5	Address	AstraZeneca R&D Södertälje 151 85 Södertälje Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	DAHLSTRÖM, Mikael
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	FI
III-2-7	State of residence	SE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte
III-3-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-3-6	State of nationality	SE
III-3-7	State of residence	SE
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	MINIDIS, Anna
III-4-5	Address	AstraZeneca R&D Södertälje 151 85 Södertälje Sweden
III-4-6	State of nationality	SE
III-4-7	State of residence	SE
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	OHLSSON, Bengt
III-5-5	Address	AstraZeneca R&D Mölndal 431 83 Mölndal Sweden
III-5-6	State of nationality	SE
III-5-7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	STÄHLE, Erica
III-6-5	Address	AstraZeneca R&D Södertälje 151 85 Södertälje Sweden
III-6-6	State of nationality	SE
III-6-7	State of residence	SE
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	agent
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	
IV-1-1	Name	ASTRAZENECA
IV-1-2	Address	Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	18 June 2003 (18.06.2003)
VI-1-2	Number	0314129.8
VI-1-3	Country	GB
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, AURELL, Carl-Johan
VIII-2-1(i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, DAHLSTRÖM, Mikael
VIII-2-1(i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, LINDSTEDT-ALSTERMARK, Eva-Lotte
VIII-2-1(i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, MINIDIS, Anna
VIII-2-1(i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, OHLSSON, Bengt
VIII-2-1(i)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, STÄHLE, Erica
VIII-2-1(i)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	41	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	50	
Accompanying Items		paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. GF 1566/04	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the International application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	<i>Christer Wahlström</i>	
X-1-1	Name	ASTRAZENECA	
X-1-2	Name of signatory	Christer Wahlström	
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-3odertalje, Sweden

Nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, 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 todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

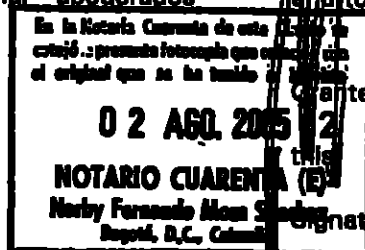
Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre

Cargo



Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they are hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kind of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Macclesfield, Cheshire, England on 18th day of July 2003

Name KEVIN BILL
Title Director. IP Services

120816

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

87

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

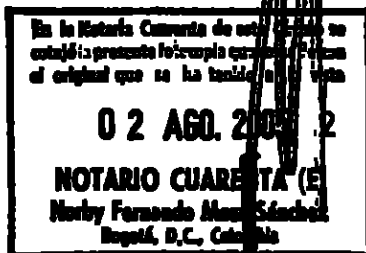
Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)



LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA.

On this 18th day of July 2003 of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

ATTORNEY

of

ATRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of Sweden
under date of 1st January 2003

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

24 88

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by J B Hodgson
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 February 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G348987**

9. Stamp:
timbre:

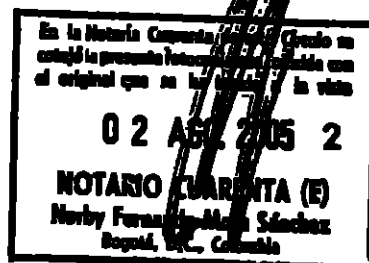
10. Signature: J. Ireland

[Handwritten signature]



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



CD 89

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL del la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por **ASTRAZENECA AB**, domiciliada en SE - 151 Sodertalje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S, domiciliados en la Carrera 7 #16-56, P. 9, Bogotá D.C., Colombia.

AUTENTICACIÓN

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

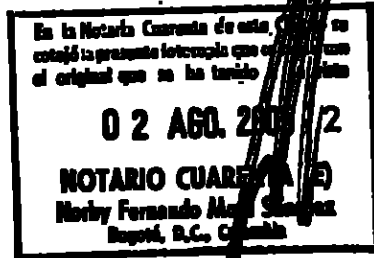
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público
ha sido firmado por **J. B. Hodgson**
3. actuando en capacidad de **Notario Público**
4. lleva el sello de: **Dicho Notario Público**

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 17 de Febrero de 2004
7. por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad
8. No. **G348987**
9. Sello
10. Firma

J. Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





GAVIRI A

90

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código	9795	
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C. NOTARIA 32.									

Datos del inscrito									
Apellidos y nombres completos									
CASTRO DUQUE RAMIRO									
Documento de identificación (Clase y número)					Sexo (en Letras)				
C.C.No. 170322 DE BOGOTA					MASCULINO				

Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.													
Fecha de la defunción					Hora		Número de certificado de defunción						
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375.
Presunción de muerte													
Juzgado que profiere la sentencia					Fecha de la sentencia								
-					Año					Mes		Día	
Documento presentado					Nombre y cargo del funcionario								
Autorización Judicial					Certificado Médico					X		ANDRES DIAZ CAMPOS.-	
										R.M.No.		79982662	

Datos del denunciante									
Apellidos y nombres completos									
EDGAR DAVID REGINO II.									
Documentos de identificación (Clase y número)					Firma				
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA									

Primer testigo									
Apellidos y nombres completos									
-									
Documentos de identificación (Clase y número)					Firma				
-					-				

Segundo testigo									
Apellidos y nombres completos									
-									
Documentos de identificación (Clase y número)					Firma				
-					-				

Fecha de inscripción										Nombre y firma del funcionario que autoriza	
Año	2	0	0	4	Mes	1	1	Día	0	2	BLANCA ROSA GONZALEZ RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO										ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE.											

NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NELSON FLORES C.
SECRETARIO DELEGADO

NELSON FLORES C.
SECRETARIO DELEGADO PARA COPIAS
DECRETO 1334 DE 1989

92
91

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

[Handwritten signature]
Dic 22 de 2005