

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-1009

54 TITULO SALES DE AMINA DE ACIDO (-)-2-((2-(4-HIDROXIFENIL)ETIL)TIO)-3-
(4-(2-(4-((METILSULFONIL) OXI)FENOXI)ETIL)FENIL)PROPANOICO Y
SU USO EN MEDICINA

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 323/56, A61K 31/192
A61P 03/00, 3/10

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE SUECIA

74 APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

AS 100 035



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 06001009 00000000

Folios: 114

Fecha (RIB): 2006-01-05 16:18:56

Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 2006-01-18

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:
E-mail

Fax

IDENTIFICACION

C.C.



N.T.



C.E.



Otro



Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección Cra. 7 No 16-58 Piso 9

Teléfono: 380-2200
E-mail

Fax 380-2700

IDENTIFICACION

C.C.



N.T.



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57482

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Matti AHLQVIST, Mikael Ulf Johan DAHLSTROM, Bengt OHLSSON, Richard Anthony STOREY, Nigel Philip TAYLOR, Rebecca WOODS

Dirección AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE, AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE, AstraZeneca R & D Mölndal, S-SE-431 83 Mölndal, SE, AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, GB, AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, GB, AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Reino Unido (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio Suecia y Reino Unido (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No

Publicación Internacional No.

PCT/SE2004/002576 → Ven. folio 116

~~PCT/SE2004/002576~~

WO 2004/113283 A1

Fecha

16-06-2004

Fecha

29-12-2004

6

Título (54): SALES DE AMINA DE ACIDO (-)-2-[(2-(4-HIDROXIFENIL)ETIL)TIOL-3-[(4-((METILSULFONIL) OXIFENOXY)ETIL)FENIL]PROPANOICO Y SU USO EN MEDICINA

7

Clasificación Internacional (51) C07C 323/56, A61K 31/192, A61P 3/06, 3/10.

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de
Origen

GB

(32) Fecha

18-06-2003

(31) Número de Solicitud

0314130.6

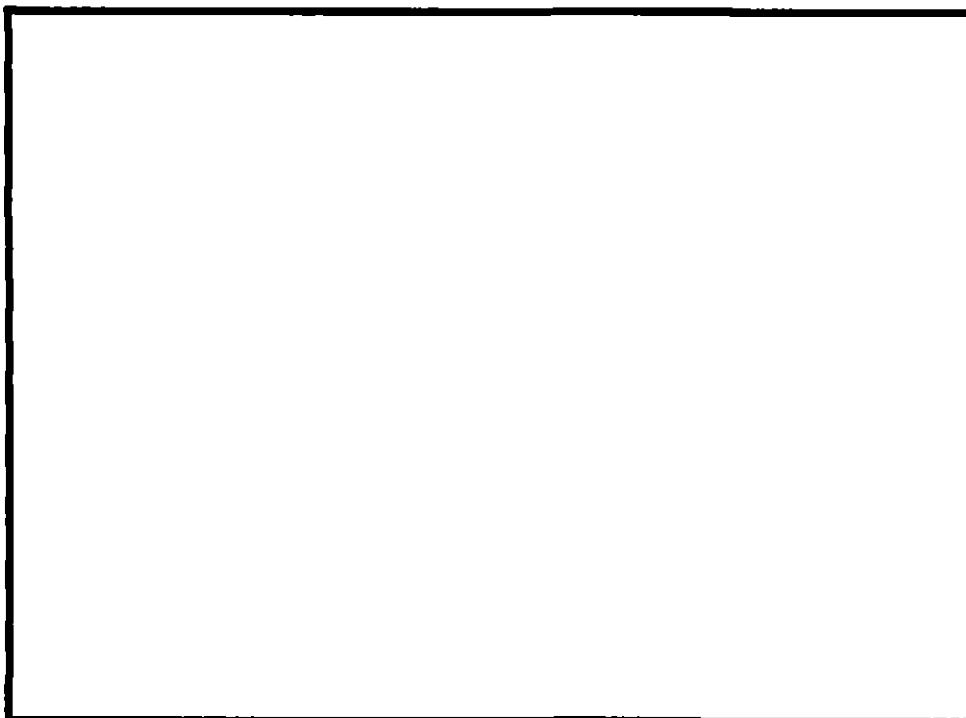
9 Comprobante de pago No 05-85.773 y 06-84

Fecha 05-01-2006

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$463.000
- ☒ Documento que acredite 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.
- ☐ Ato 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. Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



MINISTERIO DE ECONOMÍA Y FINANZAS

REMA

SECRETARÍA DE ECONOMÍA

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

3
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 86001049 00000000 Folios: 114
Fecha (CND): 2005-01-05 16:10:56
Trámite 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 95,773
FECHA DICIEMBRE 16 DE 2005

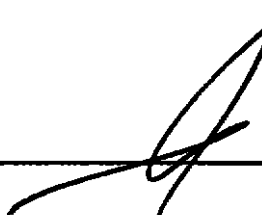
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PBO	Vr PAGO
BRIHARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30710812	16/12/2005	32,630,000 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 _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : B00176089-2

CIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84
CHA : ENERO 2 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06081009 00000000 Folios 114
Fecha (AM): 2006-01-05 16:18:56
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
IBARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32947951	20/06/0102	1,125,000 00

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

NT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	990 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ARO ANTR	20,000 00
		TOTAL :	20,000 00

N: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE _____

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

GERETIRA FOLIO 5
PAULA TARJETERO

 INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO		PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud		FIGURA CARACTERISTICA 6 x 6 cm	
(51) Clasificación Internacional					
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB					
(72) Inventor(es) Matti AHLQVIST, Mikael Ulf Johan DAHLSTROM, Bengt OHLSSON, Richard Anthony STOREY, Nigel Philip TAYLOR, Rebecca WOODS					
(74) Agente: JUAN PABLO CADENA SARMENTO					
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País		
	0314130 6	18-06-2003	GB		
(85) Fecha inicio fase nacional 18-01-2008		(87) Publicación Internacional			
(88) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT		Fecha: 29-12-2004			
Fecha de presentación de la solicitud: 16-06-2004		No. Publicación: WO 2004/113283 A1			
No. de solicitud: PCT/SE2004/002576					
(54) Título: SALES DE AMINA DE ÁCIDO (-)-2-[[2-(4-HIDROXIFENIL)ETIL]TIO]-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi]etil}fenil)propanoico, a procesos para su preparación, a su uso en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, y otras manifestaciones del síndrome metabólico, y a composiciones farmacéuticas que las contienen					
(57) Resumen.					
La presente invención se refiere una sal de ferro-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina, una sal de tris(hidroxi metil)metilamina, una sal de lisina o una sal de ademanilamina de ácido (-)-2-[[2-(4-hidroxi fenil)etil]tio]-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi]etil}fenil)propanoico, a procesos para su preparación, a su uso en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, y otras manifestaciones del síndrome metabólico, y a composiciones farmacéuticas que las contienen					
CONTINUA AL RESPALDO					

PCT REQUEST

Duplicate of Original

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 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)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101076-1 WO
I	Title of Invention	THERAPEUTIC AGENTS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GH GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ UG ZM ZW); RA: (AM AE BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH& LI 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 MK MN MW MX ME 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
II-4	Name.	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	Sodertalje SE-151 85 Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+44 1625 230148
II-9	Facsimile No	+46 8553 28820

PCT REQUEST

Duplicate of Original

g B

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1.1	This person is	applicant only
III-1.2	Applicant for	MG
III-1.4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
III-1.5	Address.	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
III-1.6	State of nationality	GB
III-1.7	State of residence	GB
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)	AHLQVIST, Matti
III-2.5	Address.	AstraZeneca R&D Molndal Sweden SE-431 83 Sweden
III-2.6	State of nationality	SE
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)	DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan
III-3.5	Address	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-3.6	State of nationality	FI
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)	OHLSSON, Bengt
III-4.5	Address.	AstraZeneca R&D Molndal SE-431 83 Molndal Sweden
III-4.6	State of nationality	SE
III-4.7	State of residence	SE

PCT REQUEST

Duplicate of Original

9

20

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)	STOREY, Richard, Anthony
III-5-5	Address	AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom
III-5-6	State of nationality	GB
III-5-7	State of residence	GB
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)	TAYLOR, Nigel, Philip
III-6-5	Address:	AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom
III-6-6	State of nationality	GB
III-6-7	State of residence	GB
III-7	Applicant and/or Inventor	
III 7 1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST First)	WOODS, Rebecca
III-7-5	Address:	AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA United Kingdom
III-7-6	State of nationality	GB
III 7 7	State of residence	GB

PCT REQUEST

Duplicate of Original

IV 1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as.	agent	
IV 1 1	Name	ASTRAZENECA	
IV 1-2	Address.	Global Intellectual Property SE-151 85 Sodertalje Sweden	
IV 1-3	Telephone No.	+44 1625 230148	
IV 1-4	Facsimile No	+46 8553 28820	
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	0314130.6	
VI-1-3	Country	GB	
VII 1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
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	-	
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

Duplicate of Original

12/11

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX 1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	36	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX 7	TOTAL	45	
	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. AZAB/ MAY04/002-AZUK/MAY0 4/002	-
IX 13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX 18	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		
X 1-1	Name	ASTRAZENECA	
X 1-2	Name of signatory	Thomas Kerr MILLER	
X-1-3	Capacity	Agent	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST First)		
X-2-2	Name of signatory		
X-2-3	Capacity		

X 7 12

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/EP
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	
------	--	--

13 100.035

12 13

X/

I, **KENNETH GREENWOOD**, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST

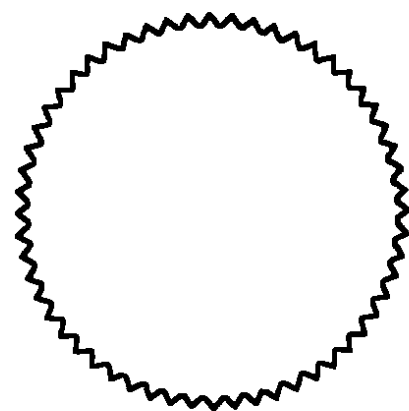
THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document marked "K.G.A." signed by me and dated are genuine.

ASSIGNMENT, signed by **MATTI AHLQVIST**
MIKAEL ULF JOHAN DAHLSTROM
BENGT OHLSSON

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 5th day of December Two
Thousand and Five



HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT



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 **Kenneth Greenwood**
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/l'empreinte de

- 5 at London/à Londres
- Certified/Attesté
6 the/le **06 December 2005**
- 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 **G873909**

- 9 Stamp
timbre
- 10 Signature **K. Khan**



—
—
—

(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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersigned,

abajo firmado

AHLQVIST, Matt, DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan,
OHLSSON, Bengtdomiciled in
AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

domiciado en

hereby state under oath to be the sole and true inventor
ofdecla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.AMINE SALTS OF (-)-2-([2-(4-HYDROXYPHENYL)ETHYL]THIO)-3-[4-(2-{4-
[(METHYLSULFONYL)OXY]PHENOXY}ETHYL)PHENYL]PROPANOIC ACID AND THERE USE IN
MEDICINEWe state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor ofDeclar asimismo que ced y
transf en reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

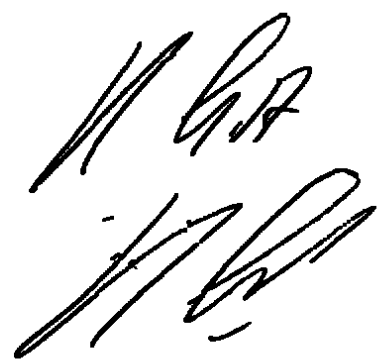
SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
ColombiaTodos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

 AHLQVIST, Matti


 DAHLSTROM, Mikael, Ulf, Johan


 OHLSSON, Bengt



16

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por los cedentes y el cesionario

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO

QUE las firmas puestas y suscritas al pie del documento anexo a ésta marcadas
"K G A " firmado por mí y fechado son genuinas

CESIÓN firmada por, MATTI AHLQVIST
MIKAEL ULF JOHAN DAHLSTROM
BENGT OHLSSON

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 5 de diciembre de dos mil cinco

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

17

APOSTILLA

(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
- Este documento público
- 2 ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**
- 3 Actuando en capacidad de **Notario Público**
- 4 lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**
- .

Certificado

- 5 en Londres 6 el **06 de diciembre de 2005**
- 7 por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones
Extranjeras y de la Mancomunidad
- 8 No **G873909**
- 9 Sello/Timbre 10 Firma **K. Kahn**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

.

As 100.031

22

X

10

**I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST.

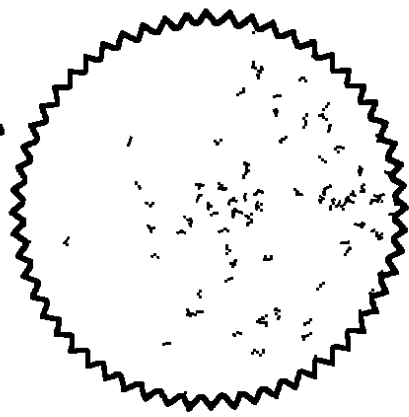
**THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document marked "K.G.A." signed by me and dated are genuine.**

**ASSIGNMENT, signed by RICHARD ANTHONY STOREY
NIGEL PHILLIP TAYLOR.
REBECCA WOODS**

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 5th day of December Two
Thousand and Five**



**HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



246430

19

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 Kenneth Greenwood
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

6 the/le 06 December 2005

5 at London/à Londres

**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 G873896

**9 Stamp
timbre**

10. Signature K. Khan



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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

The undersigned,

STOREY, Richard, Anthony; TAYLOR, Nigel, Phillip
and WOODS, Rebeccadomiciled in
AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire,
SK10 2NA, United Kingdomhereby state under oath to be the sole and true inventor
ofAMINE SALTS OF (-)-2-([2-(4-HYDROXYPHENYL)ETHYL]THIO)-3-[4-(2-(4-
[(METHYLSULFONYL)OXY]PHENOXY)ETHYL)PHENYL]PROPANOIC ACID AND THERE USE IN
MEDICINEWe state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia

TRASPASO

abajo firmado

domiciado en

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
deDeclaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.
STOREY, Richard, Anthony
TAYLOR, Nigel, Phillip
WOODS, Rebecca

21
X
TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por los cedentes y el cesionario

YO, KENNETH GREENWOOD, Notario Público del Pueblo de Egham en Surrey,
debidamente admitido y jurado, practicando en dicho pueblo,

POR LA PRESENTE CERTIFICO Y DOY TESTIMONIO

QUE las firmas puestas y suscritas al ple del documento anexo a ésta marcad
"K G.A " firmado por mí y fechado son genuinas

CESIÓN firmada por, RICHARD ANTHONY STOREY
 NIGEL PHILLIP TAYLOR
 REBECCA WOODS

EN TESTIMONIO DE LO CUAL he puesto mi firma y fijado mi sello de Oficina en
el Pueblo de Egham, este 5 de diciembre de dos mil cinco

HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARIO PUBLICO
MI COMISION ES PERMANENTE

APOSTILLA

(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
- Este documento público
- 2 ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**
- 3 Actuando en capacidad de **Notario Público**
- 4 lleva el sello/timbre de **Dicho Notario Público**

Certificado

- 5 en Londres
- 6 el **06 de diciembre de 2005**
- 7 por el Secretario Principal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad
- 8 No **G873896**
- 9 Sello/Timbre
- 10 Firma **K Kahn**

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma, sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciliado(s) en

domiciled in SE-151-Bodertälje, 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 enseñanzas 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 desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión, recibir toda clase de documentos y valores, dando al descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren 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 desistirse, 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 18-56 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 vegetable 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 18 56, Piso 9 my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys

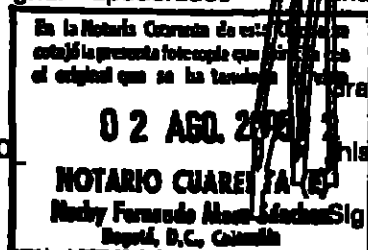
Granted and signed in Macclesfield, Cheshire,

England 18th day of July 2003

Signature

Name KEVIN BILL

Title Director IP Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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

KEVIN BILL
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

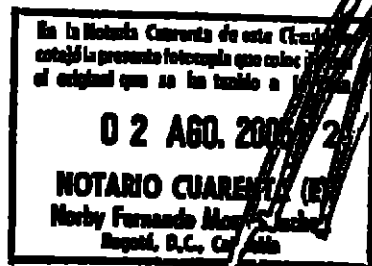
The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of Sweden
under date of 1st January 2003

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

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**



Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

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

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

Notario Público (sello)

Notary Public (Seal)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED

25

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

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
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/ous No **G348987**

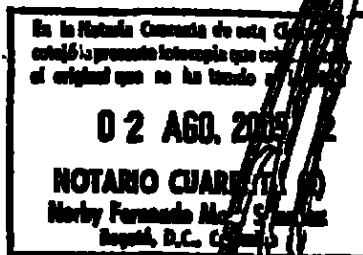
9 Stamp:
timbre.

10. Signature: J. Ireland



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



26

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 Sodertälje, 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 publico

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

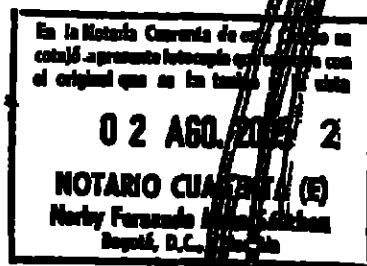
8 No **G348987**

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

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURIA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCION

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro									
Clase de oficina:	Registraduria	Notaria	☒	Consulado	Corregimiento	Imp. de Policia	Código	9795	
Vía: Remediación Judicial Corregimiento de Inspección de Policía									
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.					NOTARIA 32.				
Datos del inscrito									
Apellido 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 de 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
					04:10 PM		A- 2094375.		
Presunción de muerte									
Lugar de que profiere la sentencia					Fecha de la sentencia				
-					-				
Documento presentado					Nombre y cargo del fundante				
Autorización judicial ☐					Certificado Médico ☒				
					ANDRES DIAZ CAMPOS.-				
					R.M. No. 79982662				
Datos del denunciante									
Apellido y nombres completos									
EDGAR DAVID REGINO H.									
Documento de identificación (Clase y número)					Firma				
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA									
Primer testigo									
Apellido y nombres completos									
-									
Documento de identificación (Clase y número)					Firma				
-					-				
Segundo testigo									
Apellido y nombres completos									
-									
Documento de identificación (Clase y número)					Firma				
-					-				
Fecha de inscripción					Notario y firma del notario que autoriza				
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	0
					2				
					BLANCA ROSA GONZALEZ RESTREPO				
					NOTARIA 32				
ESPACIO PARA NOTAS									
PADRES: ALFON SO CASTRO									
MERCEDES DUQUE.									

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativa número 57.6224
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

SECRETARIO DELEGADO

HELEON FIGUEROA
SECRETARIO DEL PRADO PARA COPIAS
DECRETO 1834 DE 1989

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 December 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/113283 A1

(51) International Patent Classification⁷ C07C 323/56,
A61K 31/192

Phillip [GB/GB] AstraZeneca, Charter Way Macclesfield,
Cheshire SK10 2NA (GB) WOODS, Rebecca [GB/GB],
AstraZeneca, Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10
2NA (GB).

(21) International Application Number-
PCT/GB2004/002576

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

(74) Agent ASTRAZENECA Global Intellectual Property
S-SE-151 85 Sodertalje (SE).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
0314130.6 18 June 2003 (18.06.2003) GB

(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, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE,
BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LA, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MY,
NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only): ASTRAZENECA
AB [SE/SE] Sodertalje, S-SE-151 85 (SE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KR, LS, MW, MY, 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, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB], 15 Stanhope Gate, London, Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHLQVIST, Matti
[SE/SE] AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83
(SE). DAHLSTROM, Mikael, UI, Johan [FI/SE]
AstraZeneca R & D Molndal, S-SE-431 83 Molndal
(SE). OHLSSON, Bengt [SE/SE] AstraZeneca R & D
Molndal, S-SE-431 83 Molndal (SE). STOREY, Richard,
Anthony [GB/GB] AstraZeneca, Charter Way Mac-
clesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). TAYLOR, Nigel,

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

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title. AMINE SALTS OF (-)-2-[2-(4-HYDROXYPHENYL) ETHYL] THIO-3-4-(2-[4-(METHYLSULFONYLOXY) PHENOXY]ETHYL)PHENYL] PROPANOIC ACID AND THERE USE IN MEDICINE

(57) Abstract. A *tert*-butylamine salt, a piperazine salt, a choline salt, a tri(hydroxymethyl)methylamine salt, a lysine salt or an adamantylamine salt of (-)-2-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio-3-4-(2-[4-(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid processes for their preparation, their use in treating clinical conditions including lipid disorders (dyslipidomias) whether or not associated with insulin resistance and other manifestations of the metabolic syndrome, and pharmaceutical compositions containing them.

WO 2004/113283 A1

AMINE SALTS OF (-)-2-{[2-(4-HYDROXYPHENYL)ETHYL]-THIO}-3-[4-(2-{4-[(METHYLSULFO-
NYL)OXY]PHENOXY}ETHYL)PHENYL]PROPANOIC ACID AND THEIR USE IN MEDICINE

Field of the invention

The present invention relates to a *tert*-butylamine salt, a piperazine salt, a choline salt,
5 a tris(hydroxymethyl)methylamine salt, a lysine or an adamantylamine salt of (-)-2-{[2-(4-
hydroxyphenyl)ethyl]thio}-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic
acid, to processes for their preparation, to their use in treating clinical conditions including
lipid disorders (dyslipidemias) whether or not associated with insulin resistance and other
manifestations of the metabolic syndrome, and to pharmaceutical compositions containing
10 them.

Background of the invention

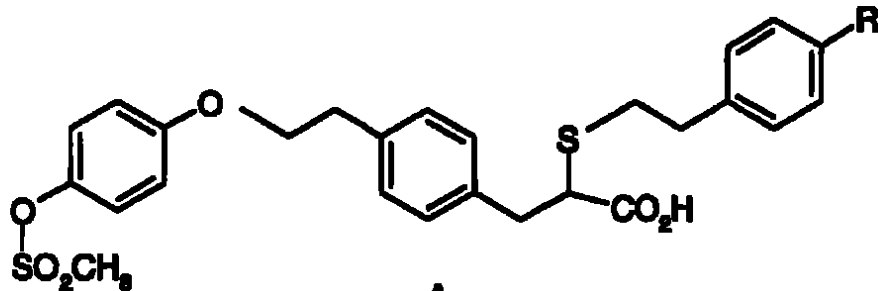
The metabolic syndrome including type 2 diabetes mellitus, refers to a cluster of
manifestations including insulin resistance with accompanying hyperinsulinaemia, possibly
type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, central (visceral) obesity, dyslipidaemia
15 observed as deranged lipoprotein levels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

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

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
25 a universally accepted diagnosis with well-defined pharmacotherapeutic indications.

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

A



wherein R^1 represents chloro, fluoro or hydroxy as well as optical isomers and racemates thereof as well as pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates and crystalline forms thereof which are selective PPAR α modulators (for a review of the PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) 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 (-) enantiomer of the compound in which R^1 represents hydroxy is prepared as the free acid in this application. However, this compound is a thick oil with a syrup-like consistency and thus is not suitable for use in pharmaceutical formulations. Therefore there exists a need for a solid form of this compound which has physical and chemical properties suitable for use in pharmaceutical formulations. Many salts were tried but most of these either could not be formed in the solid state or were amorphous with a low glass transition temperature. Salts with suitable properties for pharmaceutical formulation have now been found.

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)

Moreover, it is also important to be able to provide the 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 handling, ease of preparation of suitable pharmaceutical formulations, and a more reliable solubility profile.

10 Description of the invention

The present invention provides a *tert*-butylamine salt, a piperazine salt, a choline salt, a tris(hydroxymethyl)methylamine salt, a lysine salt or an adamantylamine salt of (-)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio]-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid.

15 In particular the present invention provides a *tert*-butylamine salt, a piperazine salt, a choline salt or a tris(hydroxymethyl)methylamine salt of (-)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio]-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid.

It will be understood that the present invention includes one or any combination of more than one of the above salts.

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

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

25 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.

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 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

5 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 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.

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.

33

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 that 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.

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 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.

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.

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 that is used.

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.

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.

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.

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.

These salts have activity as medicaments, in particular the salts are selective agonists of PPAR α , that is, their EC₅₀ for PPAR α is at least ten times lower than their EC₅₀ for PPAR γ wherein the EC₅₀s are measured and calculated as described in the assays later in this document. The compounds are potent and selective.

It will be understood by those skilled in the art that where (-) occurs in this specification that the acid has a negative rotation when measured using the conditions and concentration described in the experimental section. It should be understood that the salts of the present invention may have (+) rotation provided that the absolute configuration of the salt is the same as the configuration of the (-)-parent acid.

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

Methods of preparation

The compound of the invention may be prepared as outlined below. However, the invention is not limited to these methods.

The salts may be prepared by reacting (-)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio]-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid with the appropriate amine, for example *tert*-butylamine, piperazine, choline, tris(hydroxymethyl)methylamine, lysine or adamantylamine in an inert solvent, for example ethanol, methanol, propan-2-ol, ethyl acetate, toluene or mixtures thereof or a mixture of ethanol or methanol or propan-2-ol and water, at a temperature in the range of 0-100°C 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.

(-)-2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid may be prepared as described in the Examples.

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

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid and *tert*-butylamine in ethanol 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-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid and piperazine in ethyl acetate and isolating the product. 15 Particularly an equivalent of piperazine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid and piperazine in toluene and isolating the product. Particularly an equivalent of piperazine is used.

20 In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)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 25 (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid and tris(hydroxymethyl)methylamine in an inert solvent for example ethanol and /or acetone and isolating the product. Particularly an equivalent of tris(hydroxymethyl)methylamine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting 30 (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}-ethyl)phenyl]propanoic acid and lysine in an inert solvent, for example methanol, ethanol, propan-2-ol or water or mixtures thereof, and isolating the product. Particularly an equivalent of lysine is used.

In another aspect the present invention provides the compound obtainable by reacting (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid and adamantylamine in an inert solvent and isolating the product. Particularly an equivalent of adamantylamine is used.

5 The invention also provides the following embodiments.

A *tert*-butylamine salt (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values at 10.1, 5.9, 5.3, 4.66 and 4.09 Å.

10 A *tert*-butylamine salt (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure B

A piperazine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values at 12.2, 5.2, 4.67, 4.23 and 3.99 Å.

A piperazine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure A.

20 A tria(hydroxymethyl)methylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values 14.7, 7.4, 4.8, 4.3 and 3.7 Å.

A tria(hydroxymethyl)methylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure C.

A lysine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values 5.4, 5.0, 4.5, 4.3 and 4.0 Å.

30 A lysine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure D

A lysine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid characterised by an X-ray

powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values 21.3, 12.9, 7.7, 7.1 and 4.7 Å.

A lysine of (-)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio]-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid having the XRPD pattern substantially as disclosed in figure B.

Pharmaceutical preparations

The compound 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

A compound of the invention is 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 known as the atherogenic lipoprotein profile, is characterised 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.

A compound of the present invention is 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.

Treatment with the present compound is expected to lower the cardiovascular morbidity and mortality associated with atherosclerosis due to their antidyshpidaemic 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. 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. 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.

A compound of the present invention is 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.

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 metabolic disorders.

39

Combination Therapy

A compound 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 atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity

5 A 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 a compound of the invention may also be combined with therapeutic agents used to treat complications related to micro-angiopathies.

10 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 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
15 nateglinide.

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,
20 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
25 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,
30 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), glimepiride, glipizide, glimepiride, chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, glycopyramide, carbutamide, glibenclamide, glibenclamide, glybutinazole, glibuzole, glyhexamide, glymidine, glypnamide, phenbutamide, tolkylamide 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, bervalstatin, cerivastatin, dalvastatin, fluvastatin, itavastatin, lovastatin, mevastatin, nicostatin, nrvastatin, 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

X 41

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.

5 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 cholestagel.

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)

10 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 15 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.

20 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, 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.

25 Particular classes of IBAT inhibitors suitable for use in the present invention are benzothiepines, 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-
30 benzothiadiazepines.

One particular suitable compound possessing IBAT inhibitory activity is (3R,5R)-3-butyl-3-ethyl-1,1-dioxido-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

92

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,

5 1,1-dioxo-3,3-dibutyl-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-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-
10 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-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,

15 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,

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,
20

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-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'-(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-carboxyethyl)carbamoyl]-2-hydroxyethyl)carbamoyl]benzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine,

30 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,

43

77

- 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,
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-
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,
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-
10 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-
benzothiazepine,
1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-[(R)- α -[(R)-N'-{2-methylsulphanyl-1-
15 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-methylthio-
ethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl)carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-
20 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-
25 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,
30 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,

44

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*)-hydroxypropyl)carbamoyl]benzyl}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*-(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-

carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-

10 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,

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-

15 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,

20 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-

25 tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine,

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-

30 1,2,5-benzothiadiazepine,

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

/ 25
X

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 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,

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

a phytosterol compound for example stanols, probucol,

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) 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 diuretic, a diuretic or a vasodilator;

a CB1 antagonist or inverse agonist for example as described in WO01/70700 and EP 65635, 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, optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment.

46

76

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 compound of the present invention include but are not limited to, the following compounds. alacepril, alatriopril, altiopril calcium, ancovenum, benazepril,

benazepril hydrochloride, benazeprilat, benzoyleaptopril, captopril, captopril-cysteine, captopril-glutathione, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diacid, enalapril, enalaprilat, enapril, epacaptopril, foroxymethine, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodium, foamopril, fosmopril sodium, foamoprilat, foamoprihc acid, glycopril, hemorphm-4, idrapril, imidapril, mdolapril, mdolaprilat, libenzapril, liamopril, lychumin A, lychumin B, mixanapril, moexipril, moexiprilat, moveltipril, muracein A, muracein B, muracein C, pentopril, perindopril, perindoprilat, pivalopril, pivopril, qumapril, qumapril hydrochloride, qumaprilat, ramipril, ramiprilat, spirapril, spirapril hydrochloride, spiraprilat, spiropril, spiropril hydrochloride, temocapril, temocapril hydrochloride, teprotide,trandolapril, trandolaprilat, utibapril, zabicipril, zabiciprilat, zofenopril and zofenoprilat.

Preferred ACE inhibitors for use in the present invention are ramipril, ramiprilat, liamopril, 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 present invention include, but are not limited to, compounds candesartan, candesartan cilexetil, losartan, valsartan, irbesartan, tasosartan, telmisartan and eprosartan. Particularly preferred angiotensin 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 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.

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

47

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

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition 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

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.

- 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
- 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.

48
2/6

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.

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 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.

Experimental

¹H NMR and ¹³C 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 600 MHz, respectively, and at ¹³C 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.

X-ray powder diffraction analysis (XRPD) was performed using variable slits on samples prepared according to standard methods without using any internal standard. Examples of standard methods used are those 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), *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 Cu-radiation on a Siemens D5000 diffractometer or a Philips X'Pert MPD. The X-axis in the figures below is 2-theta and the Y axis is intensity.

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.

Thermo-gravimetric analysis (TGA) was performed using a Mettler Toledo TGA850, a Mettler Toledo TG851 or a Perkin Elmer TGA 7 instrument. A ramp rate of 10°C/min was used.

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.

^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 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.

Abbreviations

IPA	propan-2-ol
DMSO	dimethyl sulfoxide
EtOAc	ethyl acetate
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
THF	tetrahydrofuran
MeCN	acetonitrile
MeOH	methanol
TFA	trifluoroacetic acid
NH_4OAc	ammonium acetate

NMR Abbreviations

t triplet

X5

s	singlet
d	doublet
q	quartet
m	multiplet
bs	broad singlet

XRPD Abbreviations

XRPD X-ray powder diffraction

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

Examples**Preparation of starting material**

2-[12-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]thio]-3-[4-(2-[4-
[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid

(i) Methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate

2-(4-Aminophenyl)ethanol (11g, 81mmol) and 32ml conc HCl was dissolved in acetone and cooled to 0°C. Sodium nitrite (5.6g, 81mmol) in 20ml water was added dropwise. The temperature was kept under 0°C. After one hour, methyl acrylate (70g, 808mmol) and CuI (1.6g, 8mmol) were added (<0°C). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight.

The solvent was evaporated and water was added. The water phase was extracted three times with EtOAc, the organic phases were pooled and washed with water, dried (MgSO₄)

and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 65:35 mixture of EtOAc and heptane as eluent. Further purification by preparative HPLC (using a gradient of CH₃CN/ 5%CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc as eluent) gave 9.7g product (yield 49%) as an oil.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H)

(ii) Methyl 3-(4-{2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl}phenyl)-2-chloropropanoate

10 Triphenylphosphine (2.4g, 9mmol) was added to a solution of methyl 2-chloro-3-[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]propanoate (2.1g, 8.5mmol) and 4-(benzyloxy)phenol (1.7g, 8mmol) in 20ml toluene under nitrogen atmosphere. The solution was warmed to 55°C and diisopropyl azodicarboxylate (1.8g, 9mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 55°C overnight.

15 The mixture was allowed to cool and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography using a 80:20 mixture of heptane and EtOAc as eluent to yield 2.28g of the desired product (yield 61%) as colourless crystals.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 3.05 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 4.45 (t, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.13-7.27 (m, 4H), 7.29-7.47 (m, 5H)

iii) Methyl 2-chloro-3-[4-{2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl}phenyl]propanoate

25 Methyl 3-(4-{2-[4-(benzyloxy)phenoxy]ethyl}phenyl)-2-chloropropanoate (1.0g, 2.4mmol) and dimethyl sulfide (0.9g, 14mmol) was dissolved in 60ml CH₂Cl₂. Boron trifluoride etherate (2.0g, 14mmol) was added dropwise to the stirred solution. The reaction mixture was stirred for two days at room temperature. Another equivalent (0.4g, 2.87mmol) boron trifluoride etherate was added and the stirring was continued overnight.

30 Water was added. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with CH₂Cl₂. The organic phases were pooled, washed (water, brine), dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure. Further purification by preparative HPLC using a gradient

of CH₃CN/ 5 CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc gave 0.55g of the desired product (yield 52%) as an oil

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 3.04 (t, 2H), 3.16 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.75 (m, 4H), 7.12-7.29 (m, 4H)

5 (iv) Methyl 2-chloro-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate

Methyl 2-chloro-3-[4-[2-(4-hydroxyphenoxy)ethyl]phenyl]propanoate (334mg, 1.0mmol) and triethylamine (303mg, 3.0mmol) was dissolved in 20ml dichloromethane and cooled to -20°C under nitrogen atmosphere. Methanesulfonyl chloride (114mg, 1.0mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to reach room temperature. After 2 hours dichloromethane was added, the mixture was washed (water, brine), dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to yield 394mg pure product (yield 96%).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 3.02-3.11 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.14 (t, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.88 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 6H)

15 (v) Methyl 2-[(2-[4-(benzyloxy)phenyl]ethyl)thio]-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]ethanethiol (334mg, 1.4mmol), methyl 2-chloro-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoate (394mg, 0.95mmol) and potassium carbonate (189mg, 1.4mmol) were dissolved in 14ml dry DMF and stirred under nitrogen atmosphere at room temperature overnight.

The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in toluene. The organic phase was washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated. Further purification by preparative HPLC using a gradient of CH₃CN/5% CH₃CN-waterphase containing 0.1M NH₄OAc gave 477mg of the desired product (yield 75%)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.76-2.89 (m, 4H), 2.95 (dd, 1H), 3.09 (m, 5H), 3.20 (dd, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.91 (m, 4H), 7.07-7.24 (m, 8H), 7.31-7.48 (m, 5H)

53

X

(vi) Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate

To a solution of methyl 2-([2-(4-(benzyloxy)phenyl]ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (477mg, 0.8mmol) and 15ml dichloromethane, dimethyl sulfide (239mg, 3.8mmol) and boron trifluoride etherate (545mg, 3.8mmol) were added. After 18 hours of stirring water was added to the reaction. The phases were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were pooled, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure.

274mg of the desired product (yield 67%) was obtained as an oil.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.70-2.85 (m, 4H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 6.72 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 6H)

(vii) 2-([2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid

Methyl 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoate (105mg, 0.2mmol) was dissolved in 6.5ml of a 7:1 mixture of THF and water and cooled on an ice-bath. Lithium hydroxide (9.4mg, 0.4mmol) was added. Water was added to the reaction mixture after 24 hours of stirring at room temperature. The THF was evaporated under reduced pressure and the residue was acidified with 1M hydrochloric acid. The water phase was extracted with EtOAc (x3), the organic phases were pooled, washed (water, brine), dried (MgSO₄) and evaporated. The crude product was purified using preparative HPLC (eluent, CH₃CN / 5% CH₃CN-water phase containing 0.1M NH₄OAc) to give 74mg of the desired product (yield 97%) as an oil.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.68-2.95 (m, 5H), 3.05 (t, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.12-7.21 (m, 6H)

¹³CNMR (100MHz, CDCl₃) 33.8, 35.1, 35.5, 37.2, 37.3, 48.1, 69.3, 115.6, 115.8, 123.3, 129.3, 129.4, 129.9, 132.3, 136.2, 136.9, 142.8, 154.4, 158.0, 177.2

54

(vii) (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-
[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid

5 The racemate of 2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)-
oxy]phenoxy)ethyl]phenyl]propanoic acid was separated into its enantiomers using chiral
chromatography. A Chiralpak AD JDB01+ AS003 (336 x 100 mm i.d.) and ethanol/formic
acid 100/0.01% was used as mobile phase. The racemate (9 g) was dissolved in ethanol and
injected onto the column. The first eluting peak was collected and UV-detected. The product
10 (4.1 g) was obtained with an enantiomeric purity >99%. The optical rotation was found to be
[α]_D²⁰ = -33° by dissolving the enantiomer in methanol to give a concentration of 0.64
g/100ml. The optical rotation was measured at 20 °C using the sodium line at 589 nm.
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.17-7.22 (6H, m), 6.99 (2H, d), 6.94 (2H, d), 6.69 (2H, d),
4.17 (2H, t), 3.46 (1H, t), 3.16 (3H, s), 3.13 (1H, dd), 3.05 (2H, t), 2.69-2.88 (5H, m).

15 Example 1

(-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]-
phenoxy]ethyl]phenyl]propanoic acid tert-butylamine salt

20 (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]-
phenoxy]ethyl]phenyl]propanoic acid (125 mg) was dissolved in ethanol (0.5 ml) at room
temperature. *Tert*-butylamine was added (1 eq, 26 μ l). The crystallisation started after
approximately 40-50 minutes. The slurry was left overnight. Then, more ethanol was added
(0.5 ml) and it was left for 30 minutes. Finally, the crystals were filtered off and washed with
25 ethanol (0.2 ml) and dried in air for an hour. The product was a white dry crystalline powder
(98 mg), which corresponds to a yield of approximately 68%.

Example 2

(-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]-
30 phenoxy]ethyl]phenyl]propanoic acid piperazine salt

22/55

(-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid (125 mg) was dissolved in ethyl acetate (0.5 ml) at room temperature. A solution of piperazine (1 molar equivalent) in ethyl acetate was added slowly. The product was collected by filtration to give a piperazine salt (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid.

Example 3

(-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid piperazine salt

A repeat of example 2 but using toluene as the solvent gave a piperazine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid.

Example 4

A solution of tri(hydroxymethyl)methylamine (459.6 mg) in ethanol (40 ml) was added dropwise, with stirring, to an ethanol solution (20 ml) of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid (1.96 g, 1.0 equivalents) at 25°C. The solution was stirred overnight and then allowed to evaporate over 24 h. A white solid crystallised. The white solid was skimmed in acetone for 24 h and then the solvent was evaporated to dryness. The resulting crystalline white solid was a single polymorph of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid tri(hydroxymethyl)methylamine, 1:0:1:0 salt.

Example 5

A solution of anhydrous (L)-lysine (515.0 mg) in ethanol/methanol (60 ml, 40:20) was added dropwise, with stirring, to an ethanol solution (20 ml) of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid (1.82 g, 1.0 equivalents) at 25°C. The solution was stirred overnight and then allowed to evaporate over 24 h. A white solid crystallised. This was designated as Form 1 (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]-phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid Lysine, 1:0:1:0 salt.

Form 1 (40mg) was stirred in IPA/water (1.17 ml IPA, 0.18 ml water) for 3 days at 25°C and then the white solid was filtered off and air dried. This white solid was designated as Form 2 (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid Lysine 1:0:1:0 salt.

5 **Example 6**

(-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid (0.42g, 0.81 mmol) was dissolved in ethyl acetate (10 ml) in a round bottom flask. Adamantylamine (0.123g, 0.81 mmol) was dissolved in a small portion of methylene chloride (2 ml) and the solution was added to the round bottom flask.

10 The solvent was slowly evaporated at room temperature until one quarter of the solvent remained. The crystals were isolated by filtration and dried under vacuum to give 0.25g, yield 46% of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid adamantylamine salt.

Properties

15 1) Examples of properties of piperazine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid.

DSC showed an endotherm with an extrapolated onset temperature of ca. 105°C. TGA

showed a weight loss of ca. 0.4 % w/w between 24-95°C. DSC analysis repeated on purer

sample may give a higher melting point. Crystals of the piperazine salt of (-)-2-([2-(4-

20 hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid (obtained by way of the examples above and/or by other ways) were analyzed by XRPD and the results are tabulated below and are shown in Figure A.

57

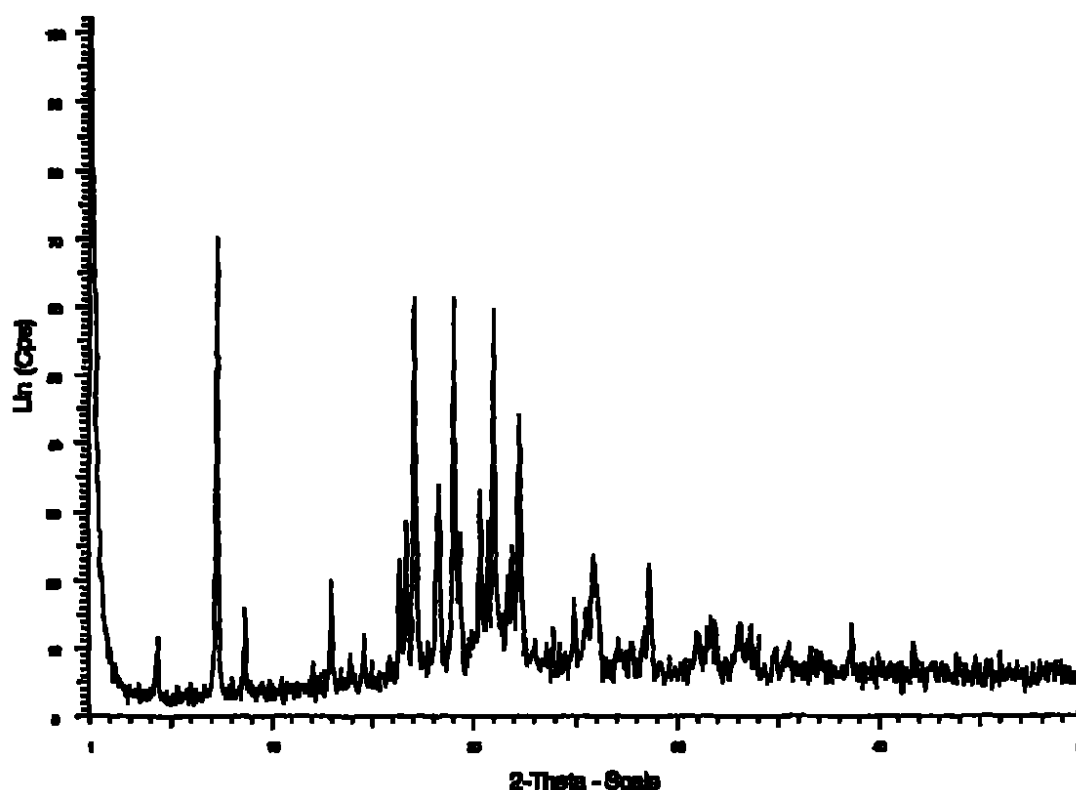


Figure A, XRPD pattern of piperazine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid

d-value (Angstrom)	intensity (rel)
20.6	w
12.2	s
10.3	w
6.8	m
6.1	w
5.4	w
5.3	m
5.2	s
4.86	m
4.67	s
4.60	w
4.37	m

4.29	w
4.23	s
4.06	w
3.99	m
3.57	w
3.45	w
3.12	w

2) Examples of properties of *tert*-butylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoic acid.

DSC showed an endotherm with an extrapolated onset temperature of ca. 123°C. TGA

showed a weight loss of ca. 0.5 % w/w between 25-80°C and ca. 2.5 % w/w between 80-

125°C. DSC analysis repeated on purer sample may give a higher melting point. Crystals of the *tert*-butylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-

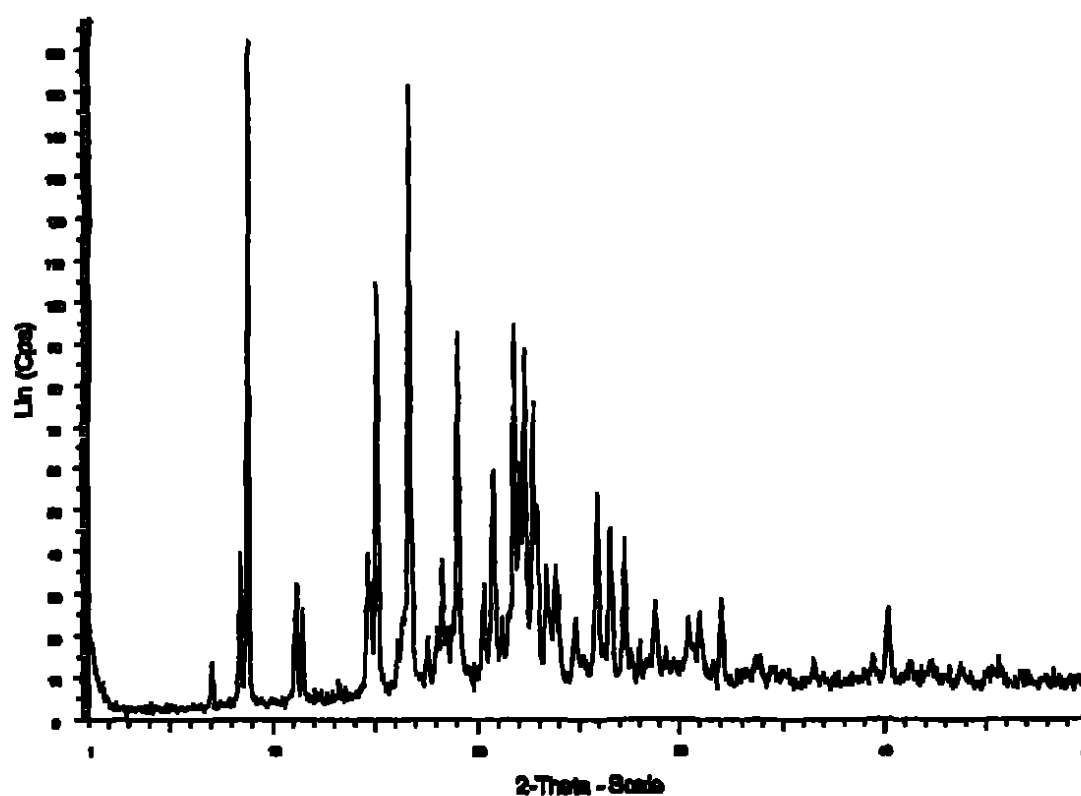
[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl] propanoic acid (obtained by way of the

examples above and/or by other ways) were analyzed by XRPD and the results are tabulated

below and are shown in Figure B

Figure B, XRPD pattern of *tert*-butylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-[4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy]ethyl)phenyl]propanoic acid

70



d-value (Angstrom)	intensity (rel)
12.6	w
10.6	m
10.1	vs
8.0	w
7.8	w
6.1	w
6.0	w
5.9	s
5.3	vs
5.04	w
4.86	w
4.66	s
4.38	w
4.29	m
4.20	w

60

78

4.09	m
4.04	w
3.99	m
3.92	m
3.89	w
3.81	w
3.73	w
3.59	w
3.44	m
3.36	m
3.27	m
3.10	w
2.93	w
2.88	w
2.79	w
2.24	w

Standard XRD measurement conditions for figures C, D and E

Samples are spun at 30 rpm to improve counting statistics. X-rays are generated by a

'copper long-fine focus tube' operated at 40kV and 40mA, wavelength of X-rays - 1.5418 Å

- 5 The data for each sample are obtained using the standard scintillation detector. The collimated X-ray source was passed through an Automatic Variable Divergence Slit set at V20 (20mm path-length) and the reflected radiation directed through a 2mm anti-scatter slit and a 0.2mm detector slit. Each sample is exposed for 4 seconds per 0.02° 2θ increment (continuous scan mode) over the range 2° to 40° 2θ in theta-theta mode. N.B. Running time
- 10 for each sample is thus 2 hours 6 minutes 40 seconds. Note that the secondary goniometer slit is left in position.

61

3) Examples of properties of tris(hydroxymethyl)methylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl)phenyl]propanoic acid

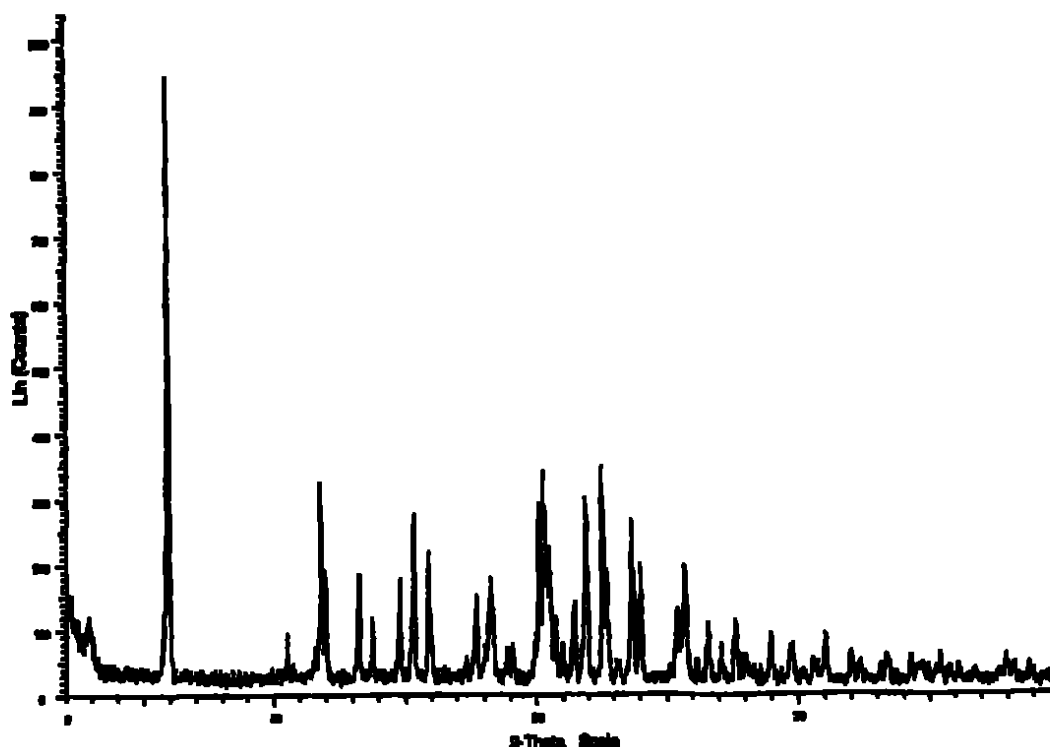
DSC

DSC endotherm onset = 115°C

TGA

weight loss 25-100°C = 0.1 % w/w

weight loss 100-165°C = 0.2 % w/w



10

Figure C, XRPD pattern of tris(hydroxymethyl)methylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyloxy)phenoxy]ethyl)phenyl]propanoic acid

d-value intensity

(Angstrom) (rel)

14.7 vs

7.4 vs

6.0 vs

5.8 s

5.0 vs

H 62

4.8	vs
4.4	s
4.3	vs
4.0	s
3.9	s
3.7	vs

4) Examples of properties of lysine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid.

Form 1

DSC:

DSC endotherm onset = 155°C

TGA:

weight loss 25-100°C = 0.6 % w/w

weight loss 100-165°C = <0.1 % w/w

10

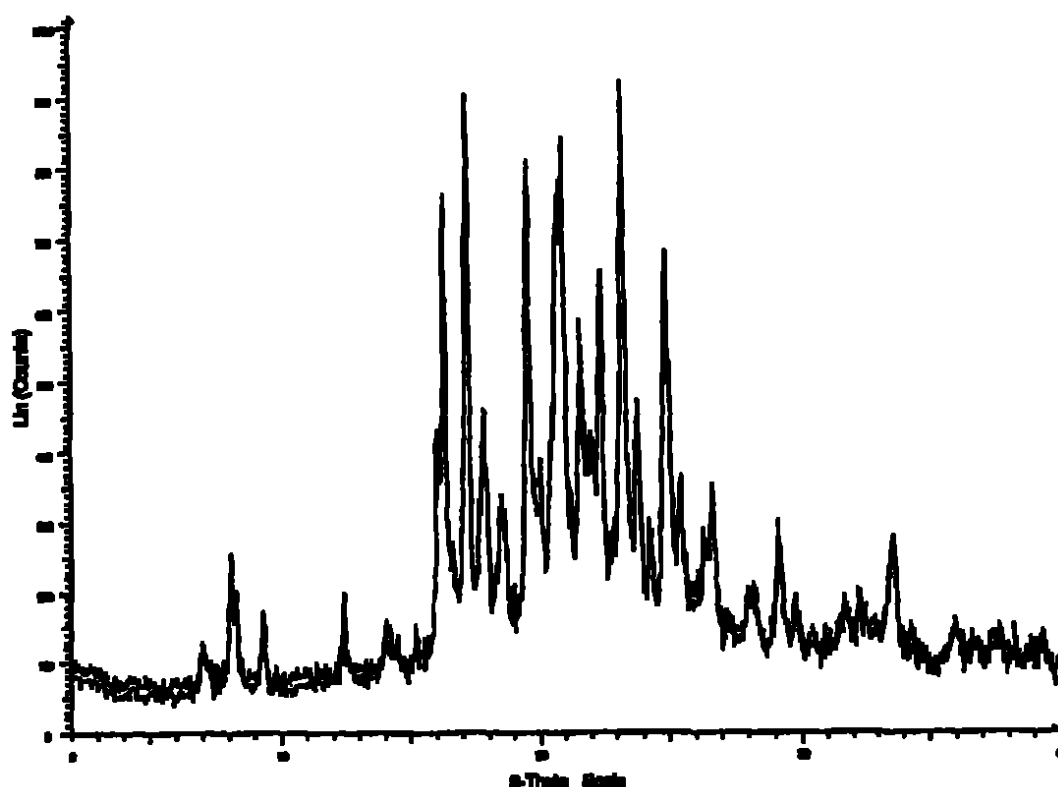


Figure D , XRPD pattern of Form 1 of lysine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-(4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy)ethyl)phenyl]propanoic acid

d-value intensity
(Angstrom) (rel)

54 vs

50 vs

45 vs

43 vs

41 vs

40 vs

37 vs

36 vs

Form 2

DSC.

DSC endotherm onset = 159°C

TGA.

weight loss 25-100°C = 0.5 % w/w

weight loss 100-165°C = 0.2 % w/w

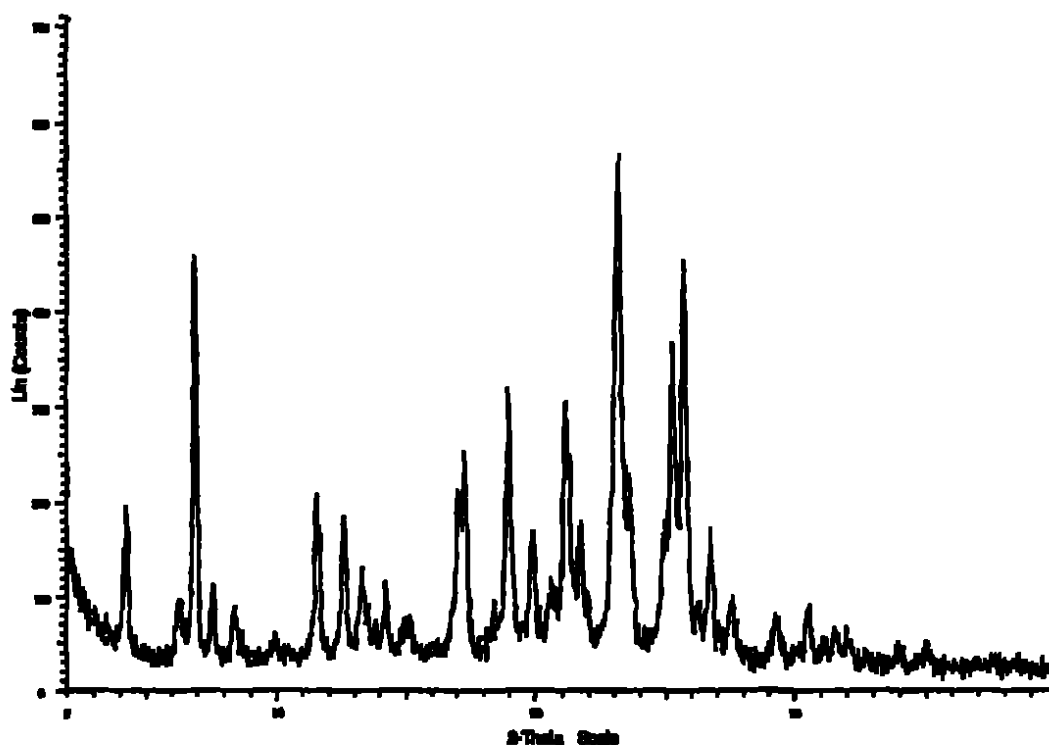


Figure E, XRPD pattern of Form 2 of lysine salt of (-)-2-[[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio]-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid.

d-value intensity
(Angstrom) (rel)

21.3	vs
12.9	vs
7.7	vs
7.1	vs
4.7	vs
4.2	vs

Biological activity

The activity of the compounds of the invention is demonstrated in the assays described in WO03/051821

65

Claims

- 1 A *tert*-butylamine salt, a piperazine salt, a choline salt, a tris(hydroxymethyl)methylamine salt, a lysine salt or an adamantylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid
- 2 A salt according to claim 1 selected from a *tert*-butylamine salt, a piperazine salt, a choline salt or a tris(hydroxymethyl)-methylamine salt of (-)-2-([2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]thio)-3-[4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenoxy}ethyl)phenyl]propanoic acid.
- 3 A salt according to claim 1 which is a *tert*-butylamine salt.
- 4 A salt according to claim 1 which is a piperazine salt.
- 5 A salt according to claim 1 which is a choline salt.
- 6 A salt according to claim 1 which is a tris(hydroxymethyl)methylamine salt.
- 7 A salt according to claim 1 which is a lysine salt.
- 8 A salt according to claim 1 which is an adamantylamine salt.
- 9 A salt as claimed in any one of claims 1 to 8 which may be a solvate, a hydrate, a mixed solvate/hydrate, an unsolvate or an anhydrate.
- 10 A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 9 in admixture with pharmaceutically acceptable adjuvants, diluents and/or carriers.
- 11 A method of treating or preventing lipid disorders (dyslipidaemia) whether or not associated with insulin resistance comprising the administration of a compound according to any one of claims 1 to 9 to a mammal in need thereof

64

12. The use of a compound according to any one of claims 1 to 9 in the manufacture of a medicament for the treatment of lipid disorders (dyslipidaemia) whether or not associated with insulin resistance.

13. A method of treating or preventing type 2 diabetes comprising the administration of an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 9 to a mammal in need thereof.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 9 combined with another therapeutic agent that is useful in the treatment of disorders associated with the development and progress of atherosclerosis such as hypertension, hyperlipidaemias, dyslipidaemias, diabetes and obesity

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/GB2004/002576

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C323/56 A61K31/192

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/051826 A (ASTRAZENECA UK LTD, BOIJE ANNA MARIA PERSDOTTER (SE), HOLM PATRIK (SE) 26 June 2003 (2003-06-26) cited in the application *the whole document, in particular, example 2 and the claims*	1-11
A	WO 99/62872 A (ANDERSSON KJELL, ASTRA AB (SE)) 9 December 1999 (1999-12-09) *page 4, claims 1, 5-11*	1-11
A	WO 99/62871 A (BOIJE MARIA, INGHAARDT TORD (SE), ANDERSSON KJELL (SE), ASTRA AB (SE),) 9 December 1999 (1999-12-09) *examples 1, 43 and 44*	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

23 August 2004

Date of mailing of the international search report

12/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 681 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8010

Authorized officer

Lorenzo Varela, M J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/GB2004/002576

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. ...
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority namely:
Although claims 11 and 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
2. ☐ Claims Nos. ...
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
3. ☐ Claims Nos. ...
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. ...
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. ...

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **Patent Application No**
PCT/GB2004/002576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051826 A	26-06-2003	WO 03051826 A1	26-06-2003
WO 9962872 A	09-12-1999	AT 246674 T	15-08-2003
		AT 251130 T	15-10-2003
		AU 752261 B2	12-09-2002
		AU 4667199 A	20-12-1999
		AU 752262 B2	12-09-2002
		AU 4667299 A	20-12-1999
		BR 9910921 A	06-03-2001
		BR 9910928 A	13-02-2001
		CA 2333938 A1	09-12-1999
		CA 2334374 A1	09-12-1999
		CN 1311772 T	05-09-2001
		CN 1312795 T	12-09-2001
		DE 69910203 D1	11-09-2003
		DE 69910203 T2	17-06-2004
		DE 69911770 D1	06-11-2003
		DE 69911770 T2	19-08-2004
		DK 1084103 T3	17-11-2003
		DK 1084102 T3	02-02-2004
		EE 200000720 A	15-04-2002
		EE 200000725 A	17-06-2002
		EP 1084103 A1	21-03-2001
		EP 1084102 A1	21-03-2001
		ES 2205844 T3	01-05-2004
		ES 2209457 T3	16-06-2004
		HK 1035711 A1	02-01-2004
		HR 20000782 A1	30-06-2001
		HU 0103226 A2	28-01-2002
		HU 0103376 A2	29-05-2002
		ID 28833 A	05-07-2001
		ID 29457 A	30-08-2001
		JP 2002516899 T	11-06-2002
		JP 2002516900 T	11-06-2002
		JP 2004043480 A	12-02-2004
		NO 20006115 A	07-02-2001
		NO 20006116 A	02-02-2001
		NZ 508452 A	30-05-2003
		NZ 508453 A	30-06-2003
		PL 344681 A1	19-11-2001
		PL 345205 A1	03-12-2001
		PT 1084103 T	31-12-2003
		PT 1084102 T	27-02-2004
		RU 2214999 C2	27-10-2003
		WO 9962872 A1	09-12-1999
		WO 9962871 A1	09-12-1999
		SI 1084103 T1	31-12-2003
		SI 1084102 T1	29-02-2004
		SK 17682000 A3	06-08-2001
WO 9962871 A	09-12-1999	AT 261429 T	15-03-2004
		AT 251130 T	15-10-2003
		AU 4667099 A	20-12-1999
		AU 752262 B2	12-09-2002
		AU 4667299 A	20-12-1999
		BR 9910913 A	06-03-2001
		BR 9910921 A	06-03-2001
		CA 2334107 A1	09-12-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/GB2004/002576

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9962871	A	CA 2334374 A1	09-12-1999
		CN 1312795 T	12-09-2001
		CN 1311769 T	05-09-2001
		DE 69911770 D1	06-11-2003
		DE 69911770 T2	19-08-2004
		DE 69915470 D1	15-04-2004
		DK 1084101 T3	14-06-2004
		DK 1084102 T3	02-02-2004
		EE 200000717 A	15-08-2001
		EE 200000725 A	17-06-2002
		EP 1084101 A1	21-03-2001
		EP 1084102 A1	21-03-2001
		ES 2209457 T3	16-06-2004
		HU 0103226 A2	28-01-2002
		ID 28164 A	10-05-2001
		ID 29457 A	30-08-2001
		JP 2002516898 T	11-06-2002
		JP 2002516899 T	11-06-2002
		NO 20006114 A	02-02-2001
		NO 20006116 A	02-02-2001
		NZ 508453 A	30-06-2003
		PL 344681 A1	19-11-2001
		PL 344682 A1	19-11-2001
		PT 1084102 T	27-02-2004
		WO 9962870 A1	09-12-1999
		WO 9962871 A1	09-12-1999
		SI 1084102 T1	29-02-2004
		SK 17672000 A3	06-08-2001
		SK 17692000 A3	10-05-2001
		TR 200003543 T2	20-04-2001
		TR 200003583 T2	21-05-2001
		TW 446694 B	21-07-2001
		TW 548263 B	21-08-2003
		US 6630600 B1	07-10-2003
		US 6362360 B1	26-03-2002
		ZA 200006771 A	20-05-2002
		ZA 200006773 A	20-02-2002
		AT 246674 T	15-08-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de diciembre de 2004 (29.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/113283 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷ C07C 323/58
A61K 31/192

(21) No. Solicitud Internacional PCT/GB2004/002578

(22) Fecha de Presentación Internacional
18 de junio de 2004 (18.06.2004)

(25) Idioma de Presentación Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad
0314130.8 18 de junio de 2003 (18.06.2003) GB

(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, 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, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW únicamente) ASTRAZENECA AB [SE/SE], Södertälje S-SE-151 85 (SE)

(71) Solicitante (para MG únicamente) ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB], 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN(GB)

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente) AHLQVIST, Matti [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölndal S-SE-431 83 Mölndal (SE) DAHLSTRÖM, Mikael, Ulf, Johan [FI/SE] AstraZeneca R & D Mölndal S-SE-431 83 Mölndal (SE) OHLSSON, Bengt [SE/SE], AstraZeneca R & D Mölndal S-SE-431 83 Mölndal (SE) STOREY, Richard, Anthony [GB/GB] AstraZeneca Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB) TAYLOR, Nigel,

Phillip [GB/GB], AstraZeneca Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB) WOODS, Rebecca [GB/GB], AstraZeneca Charter Way Macclesfield Cheshire SK10 2NA (GB)

(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 NA, SD SL, SZ, TZ, UG ZM, ZW) Eurasia (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)

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

(84) Título SALES DE AMINA DE ÁCIDO (-)-2-[[2-(4-HIDROXIFENIL)ETIL]TIO]-3-[4-(2-{4-[(METILSULFONIL)OXI]FENOXI}ETIL)FENIL]PROPANOICO Y SU USO EN MEDICINA

(57) Extracto Una sal de *terc*-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina, una sal de tri(hidroximetil)metilamina, una sal de lisina o una sal de adamantilamina de ácido (-)-2-[[2-(4-hidroxifenil)etil]tio]-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico, procesos para su preparación, su uso en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, y otras manifestaciones del síndrome metabólico, y composiciones farmacéuticas que las contienen

WO 2004/113283 A1

SALES DE AMINA DE ÁCIDO (-)-2-{[2-(4-HIDROXIFENIL)ETIL]TIO}-3-[4-(2-{4-[(METILSULFONIL)OXI]FENOXI}ETIL)FENIL]PROPANOICO Y SU USO EN MEDICINA

Campo de la invención

La presente invención se refiere una sal de *terc*-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina, una sal de tris(hidroximetil)metilamina, una sal de lisina o una sal de adamantilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico, a procesos para su preparación, a su uso en tratar afecciones clínicas, incluidos trastornos de lípidos (dislipidemias), asociados o no con resistencia a la insulina, y otras manifestaciones del síndrome metabólico, y a composiciones farmacéuticas que las contienen

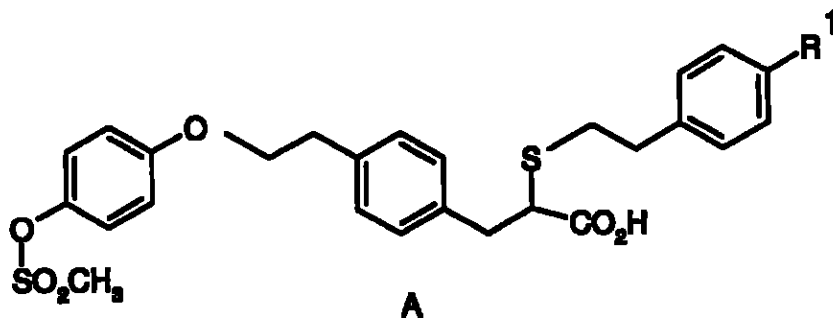
Antecedentes de la invención

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 este 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 R^1 representa cloro, fluoro o hidroxilo, así como isómeros ópticos y sus racematos, al igual que sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, solvatos y formas cristalinas, que son moduladores selectivos de PPAR α (para una recapitulación de los PPARs, receptores activadores de proliferador de peroxisomas, véase T. M. Willson et al, 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 (-) enantiómero del compuesto en el cual R^1 representa hidroxilo se prepara como el ácido libre en esta solicitud. No obstante, este compuesto es un aceite espeso con una consistencia similar a un jarabe y, por consiguiente, no es apropiado para uso en formulaciones farmacéuticas. Por consiguiente, existe una necesidad de una forma sólida.

de este compuesto que posea propiedades físicas y químicas adecuadas para uso en formulaciones farmacéuticas. Se ensayaron muchas sales, la mayoría de éstas no pudieron formarse en el estado sólido o eran amorfas con una baja temperatura de transición vítrea. Ahora se han descubierto sales con propiedades apropiadas para formulación farmacéutica.

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 periodos apreciables de tiempo, sin exhibir un cambio significativo en las características físico-químicas del componente activo (por ejemplo, su composición química, densidad, higroscopicidad y solubilidad).

Más aun, 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.

Descripción de la invención

La presente invención provee una sal de *terc*-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina, una sal de tris(hidroximetil)metilamina, una sal de lisina o una sal de adamantilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico

En particular, la presente invención proporciona una sal de *terc*-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina o una sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi] fenoxi}etil)fenil]propanoico

Se entenderá que la presente invención incluye una o cualquiera combinación de una o más de las sales anteriores

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 mas de un 30% y, mas 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 invencion se provee asimismo un compuesto de la invencion 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 difraccion de rayos X de polvos (XRPD) De igual manera pueden usarse otras técnicas, tales como NMR en estado solido, FT-IR, espectroscopia de Raman, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y microcalorimetría.

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

26

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 un tableta, capsula, etc), bajo condiciones de almacenamiento normal, con un grado insignificante de transformacion 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 periodos 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 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 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 una alta pureza, en forma rápida, conveniente, y a un bajo costo.

Estas sales poseen actividad como medicamentos, en particular las sales son agonistas selectivos de PPAR α , es decir, su EC₅₀ para PPAR α es

79

por lo menos diez veces inferior a su respectiva EC_{50} para PPAR γ , en donde las EC_{50} s se miden y calculan como se describe en los análisis incluidos más adelante en este documento. Los compuestos son potentes y selectivos.

Se entenderá por aquellas personas expertas en el arte que, donde ocurre (-) en esta especificación, el ácido tiene una rotación negativa cuando se mide usando las condiciones y la concentración descritas en la sección experimental. Debe entenderse que las sales de la presente invención pueden tener una rotación (+), a condición que la configuración absoluta de la sal sea la misma que la configuración del ácido precursor (-).

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

Métodos de preparación

El compuesto de la invención puede prepararse como se expone más adelante. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos.

Las sales pueden prepararse haciendo reaccionar (-)-2-([2-(4-hidroxifenil)etil]tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico con la amina apropiada, por ejemplo *tert*-butilamina, piperazina, colina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina o adamantilamina en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, metanol, propan-2-ol, acetato de etilo, tolueno o sus mezclas o una mezcla de etanol o metanol o propan-2-ol y agua, a una temperatura en el margen de 0-100°C 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. El ácido (-)-2-([2-(4-

X 80

hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico puede prepararse como se describe en los Ejemplos

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

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico y *terc*-butilamina en etanol 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-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico y piperazina en acetato de etilo y aislando el producto Particularmente se emplea un equivalente de piperazina

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico y piperazina en tolueno y aislando el producto Particularmente se emplea un equivalente de piperazina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)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-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico y tris(hidroximetil)metilamina en un disolvente inerte, por ejemplo etanol y/o acetona y aislando el producto Particularmente se emplea un equivalente de tris(hidroximetil)metilamina

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido ((-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico y lisina en un disolvente inerte, por ejemplo metanol, etanol, propan-2-ol o agua o sus mezclas, y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de lisina.

En otro aspecto la presente invención provee el compuesto obtenible haciendo reaccionar ácido ((-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}-etil)fenil]propanoico y adamantilamina en un disolvente inerte y aislando el producto. Particularmente se emplea un equivalente de adamantilamina.

La invención provee igualmente las siguientes incorporaciones

Una sal de *terc*-butilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con d-valores a 10 1, 5 9, 5 3, 4 66 y 4 09 Å

Una sal de *terc*-butilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura B

Una sal de piperazina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con d-valores a 12 2, 5 2, 4 67, 4 23 y 3 99 Å

Una sal de piperazina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura A

Una sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con d-valores a 14 7, 7 4, 4 8, 4 3 y 3 7 Å

Una sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)

fenil]propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura C

Una sal de lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con d-valores a 5 4, 5 0, 4 5, 4 3 y 4 0 Å

Una sal de lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura D

Una sal de lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvos, caracterizado por picos con d-valores a 21 3, 12 9, 7 7, 7 1 y 4 7 Å

Una sal de lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico que tiene el patrón XRPD sustancialmente divulgado en figura E

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

50X 84

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

82/85

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),

86

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-hidroxí-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Convenientemente el

2/37

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 redactor 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.

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 fleon (inhibidor de IBAT).

Se han descrito compuestos apropiados que poseen actividad inhibidora de IBAT, véase por ejemplo los compuestos descritos en WO

83

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

89

JP

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

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

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

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

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

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

2/21

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-carboxibutyl)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-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-dibutyl-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-dibutyl-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-dibutyl-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)- α -[N-(2-sulfoetil)carbamoil]-4-hidroxi-bencil}carbamoilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepina,

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

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-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-dibutyl-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,

24 92

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

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

1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-fenil-7-metiltio-8-(N-(R)- α -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)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, opcionalmente junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente 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 azetidionas tales como SCH 58235 y las descritas en US 5,767,115, la cual se incorpora aquí por referencia,

40 93

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 adrenergico 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

moduladores de receptores nucleares por ejemplo LXR, FXR, RXR, y RORalfa,

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, solvato de tal sal o su profarmaco, 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

94

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-glutación, ceranapril, ceranopril, ceronapril, cilazapril, cilazaprilat, delapril, delapril-diácido, enalapril, enalaprilat, enapril, epicaptopril, foroximitina, fosfenopril, fosenopril, fosenopril sodico, 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 candesartan, 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

us

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

96

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 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

cel/ 97

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

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 sin usar un estándar interno. Métodos estándar se describen, por ejemplo en Giacobazzo, 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 de radiación Cu Siemens D5000 o un Philips X'Pert MPD. El eje X en las Figuras siguientes es 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 usó una velocidad de rampa de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$.

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.

Las mediciones ^1H NMR y ^{13}C NMR se llevaron a cabo en un espectrómetro Varian Mercury 300 o espectrometros 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.

Abreviaturas

IPA	propan-2-ol
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EtOAc	acetato de etilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol

TFA ácido trifluoroacético

NH₄OAc acetate de amonio

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

Ácido 2-([2-(4-hidroxifenil)etil]tio)-3-[4-(2-[4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi]etil)fenil]propanoico

100

dx

(i) Metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato

2-(4-Aminofenil)etanol (11g, 81mmol) y 32ml de HCl concentrado se disolvió en acetona y se enfrió a 0°C. Gota a gota se agregó nitrito de sodio (5.6g, 81mmol) en 20ml de agua. La temperatura se mantuvo bajo 0°C. Luego de una hora, se agregaron acrilato de metilo (70g, 808mmol) y CuI (1.6g, 8mmol) (< 0°C). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro.

El disolvente se evaporó y se agregó agua. La fase de agua se extrajo tres veces con EtOAc, se agruparon las fases orgánicas y se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello usando una mezcla 65:35 de EtOAc y heptano como eluyente. La purificación posterior por HPLC preparativa (usando una gradiente de CH₃CN/ 5%CH₃CN-fase de agua que contenía 0.1M NH₄OAc como eluyente) proporcionó 9.7g de producto (rendimiento 49%) como un aceite.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2.84 (t, 3H), 3.15 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (t, 3H), 4.43 (t, 1H), 7.17 (d, 4H).

(ii) Metil 3-(4-{2-[4-(benciloxi)fenoxi]etil}fenil)-2-cloropropanoato

Trifenilfosfina (2.4g, 9mmol) se agregó a una solución de metil 2-cloro-3-[4-(2-hidroxietil)fenil]propanoato (2.1g, 8.5mmol) y 4-(benciloxi)fenol (1.7g, 8mmol) en 20ml de tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 55°C y se agregó diisopropil azodicarboxilato (1.8g, 9mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55°C de un día para otro.

La mezcla se dejó enfriar y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de destello usando una mezcla 80:20 de heptano y EtOAc como eluyente para proporcionar 2.28g del producto deseado (rendimiento 61%) como cristales incoloros.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 3 05 (t, 2H), 3 16 (dd, 1H), 3 36 (dd, 1H), 3 75 (s, 3H), 4 12 (t, 2H), 4 45 (t, 1H), 5 01 (s, 2H), 6 82 (m, 2H), 6 90 (m, 2H), 7 13-7 27 (m, 4H), 7 29- 7 47 (m, 5H)

iii) Metil 2-cloro-3-{4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil}propanoato

Metil 3-(4-{2-[4-(benciloxi)fenoxi]etil}fenil)-2-cloropropanoato (1 0g, 2 4mmol) y sulfuro de dimetilo (0 9g, 14mmol) se disolvieron en 60ml CH₂Cl₂. A la solución agitada se agregó gota a gota eterato de trifluoruro de boro (2 0g, 14mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura de la sala. Se agregó otro equivalente (0 4g, 2 87mmol) de eterato de trifluoruro de boro y se continuó la agitación de un día para otro. Se agregó agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Se agruparon las fases orgánicas, se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. La purificación posterior por HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/ 5% CH₃CN-fase de agua que contenía 0 1M NH₄OAc proporcionó 0 55g del producto deseado (rendimiento 52%) como un aceite.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 3 04 (t, 2H), 3 16 (dd, 1H), 3 35 (dd, 1H), 3 75 (s, 3H), 4 10 (t, 2H), 4 40 (t, 1H), 6 75 (m, 4H), 7 12-7 29 (m, 4H)

(iv) Metil 2-cloro-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

Metil 2-cloro-3-{4-[2-(4-hidroxifenoxi)etil]fenil}propanoato (334mg, 1 0mmol) y trietilamina (303mg, 3 0mmol) se disolvieron en 20ml de diclorometano y se enfriaron a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (114mg, 1 0mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura de la sala. Después de 2 horas se agregó diclorometano, la mezcla se lavó (agua, salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 394mg de producto puro (rendimiento 96%).

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 3 02-3 11 (m, 5H), 3 15 (dd, 1H), 3 35 (dd, 1H), 3 74 (s, 3H), 4 14 (t, 2H), 4 44 (t, 1H), 5 29 (s, 2H), 6 88 (d, 2H), 7 14-7 25 (m, 6H)

(v) Metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4- [(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

2-[4-(Benciloxi)fenil]etanotiol (334mg, 1 4mmol), metil 2-cloro-3-[4-(2-{4- [(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (394mg, 0 95mmol) y carbonato de potasio (189mg, 1 4mmol) se disolvieron en 14ml de DMF seco y se agitaron bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura de la sala de un día para otro

El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno. La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se seco (MgSO₄) y se evaporó. La purificación posterior por HPLC preparativa usando una gradiente de CH₃CN/5% CH₃CN-fase de agua que contenía 0 1M NH₄OAc proporcionó 477mg del producto deseado (rendimiento 75%)

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2 76-2 89 (m, 4H), 2 95 (dd, 1H), 3 09 (m, 5H), 3 20 (dd, 1H), 3 53 (m, 1H), 3 70 (s, 3H), 4 15 (t, 2H), 5 06 (s, 2H), 6 91 (m, 4H), 7 07-7 24 (m, 8H), 7 31-7 48 (m, 5H)

(vi) Metil 2-({2-(4-hidroxifenil)etil}tio)-3-[4-(2-{4- [(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato

A una solución de metil 2-({2-[4-(benciloxi)fenil]etil}tio)-3-[4-(2-{4- [(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (477mg, 0 8mmol) y 15ml diclorometano, se agregaron sulfuro de dimetilo (239mg, 3 8mmol) y eterato de trifluoruro de boro (545mg, 3 8mmol). Después de 18 horas de agitación, se agregó agua a la reacción. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Se agruparon las fases orgánicas, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida.

100 153

Se obtuvieron 274mg del producto deseado (rendimiento 67%) como un aceite

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2 70-2 85 (m, 4H), 2 91 (dd, 1H), 3 05 (t, 2H), 3 10 (s, 3H), 3 17 (dd, 1H), 3 49 (m, 1H), 3 68 (s, 3H), 4 13 (t, 2H), 6 72 (d, 2H), 6 87 (d, 2H), 6 99 (d, 2H), 7 10-7 22 (m, 6H)

(vii) Ácido 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

Metil 2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoato (105mg, 0 2mmol) se disolvió en 6 5ml de una mezcla 7 1 de THF y agua y se enfrió en un baño helado. Se agregó hidróxido de litio (9 4mg, 0 4mmol). Se agregó agua a la mezcla de reacción después de 24 horas de agitar a temperatura de la sala. El THF se evaporó bajo presión reducida y el residuo se acidificó con 1M de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3), se agruparon las fases orgánicas, se lavaron (agua, salmuera), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa (eluyente CH₃CN / 5% CH₃CN-fase de agua que contenía 0 1M NH₄OAc) para proporcionar 74mg del producto deseado (rendimiento 97%) como un aceite.

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 2 68-2 95 (m, 5H), 3 05 (t, 2H), 3 10 (s, 3H), 3 17 (dd, 1H), 3 47 (m, 1H), 4 12 (t, 2H), 6 70 (d, 2H), 6 86 (d, 2H), 6 97 (d, 2H), 7 12-7 21 (m, 6H)

¹³CNMR (100MHz, CDCl₃) 33 8, 35 1, 35 5, 37 2, 37 3, 48 1, 69 3, 115 6, 115 8, 123 3, 129 3, 129 4, 129 9, 132 3, 136 2, 136 9, 142 8, 154 4, 158 0, 177 2

(viii) Ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

104

El racemato de ácido 2-{{2-(4-hidroxifenil)etil}tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)-oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico se separo en sus enantiómeros usando cromatografía quiral. Se usó una Chiralpak AD JDB01 + AS003 (336 x 100 mm i d) y etanol/acido fórmico 100/0 01% se usó como la fase móvil. El racemato (9 g) se disolvió en etanol y se inyectó en la columna. Se recogió el primer pico eluyente y se detecto por UV. Se obtuvo el producto (4.1 g) con una pureza enantiomerica > 99%. Se halló que la rotacion optica era de $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ disolviendo el enantiómero en metanol para producir una concentración de 0.64g/100ml. Se midió la rotación óptica a 20°C usando la línea de sodio a 589 nm.

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) 7.17-7.22 (6H, m), 6.99 (2H, d), 6.94 (2H, d), 6.69 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.46 (1H, t), 3.16 (3H, s), 3.13 (1H, dd), 3.05 (2H, t), 2.69-2.88 (5H, m).

Ejemplo 1

Sal de *tert*-butilamina de ácido (-)-2-{{2-(4-hidroxifenil)etil}tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)-oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico

Acido (-)-2-{{2-(4-hidroxifenil)etil}tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)-oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico (125 mg) se disolvió en etanol (0.5 ml) a temperatura de la sala. Se agregó *tert*-butilamina (1 equivalente, 26 μl). La cristalización se inició después de aproximadamente 40-50 minutos. La lechada se dejó reposar de un día para otro. En seguida, se agregó más etanol (0.5ml) y se dejó reposar durante 30 minutos. Finalmente, los cristales se extrajeron por filtración y se lavaron con etanol (0.2 ml) y se secaron en aire durante una hora. El producto fue un polvo blanco cristalino seco (98 mg), que correspondia a un rendimiento de aproximadamente 68%.

Ejemplo 2

Sal de piperazina de ácido (-)-2-{{2-(4-hidroxifenil)etil}tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonyl)-oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico

160 ps

Ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico (125 mg) se disolvió en acetato de etilo (0.5 ml) a temperatura de la sala. Se agregó lentamente una solución de piperazina (1 equivalente molar) en acetato de etilo. El producto se recogió por filtración para producir una sal de piperazina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico.

Ejemplo 3

Sal de piperazina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

La repetición del Ejemplo 2 pero usando tolueno como el disolvente proporcionó una sal de piperazina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico.

Ejemplo 4

Una solución de tris(hidroximetil)metilamina (459.6 mg) en etanol (40 ml) se agregó gota a gota, con agitación, a una solución en etanol (20 ml) de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico (1.96 g, 1.0 equivalentes) a 25°C. La solución se agitó de un día para otro y luego se dejó evaporar durante 24 horas. Cristalizó un sólido blanco. El sólido blanco se remojó ("*was slurried*") en acetona durante 24 horas y luego el disolvente se evaporó a sequedad. El sólido blanco cristalino resultante fue un polimorfo único de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico, una sal 1:0:1:0.

Ejemplo 5

Una solución de (L)-lisina anhidra (515.0 mg) en etanol/metanol (60 ml, 40:20) se agregó gota a gota, con agitación, a una solución (20 ml) en etanol

de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico (1 82g, 1 0 equivalentes) a 25°C La solución se agitó de un día para otro y luego se dejó evaporar durante 24 horas. Cristalizó un sólido blanco. Éste se designó como Forma 1, Lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)-etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil) fenil]propanoico de Fórmula 1, una sal 1 0 1 0

Forma 1 (40mg) se remojó en IPA/agua (1 17ml IPA, 0 18ml de agua) durante 3 días a 25°C y, seguidamente, se extrajo por filtración el sólido blanco y se secó por aire. Este sólido blanco se designó como Forma 2, Lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico, una sal 1 0 1 0

Ejemplo 6

Ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico (0 42g, 0 81 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml) en un matraz de fondo redondo. Adamantilamina (0 123g, 0 81 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 evaporó lentamente a temperatura de la sala hasta quedar una cuarta parte del disolvente. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron bajo vacío para producir 0 25g, rendimiento 46% de sal de adamantilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico

Propiedades

1) Ejemplos de propiedades de sal de piperazina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

DSC mostró una endoterma con una temperatura de iniciación extrapolada de aprox 105°C. TGA mostró una pérdida de peso de aprox 0 4 % p/p

107

entre 24-95°C El análisis DSC repetido en una muestra más pura puede dar un punto de fusión más alto Los cristales de la sal de piperazina de ácido (-)-2-{{2-(4-hidroxifenil)etil}tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico (obtenida por el método del ejemplo anterior y/o por otros métodos) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuacion y se muestran en Figura A

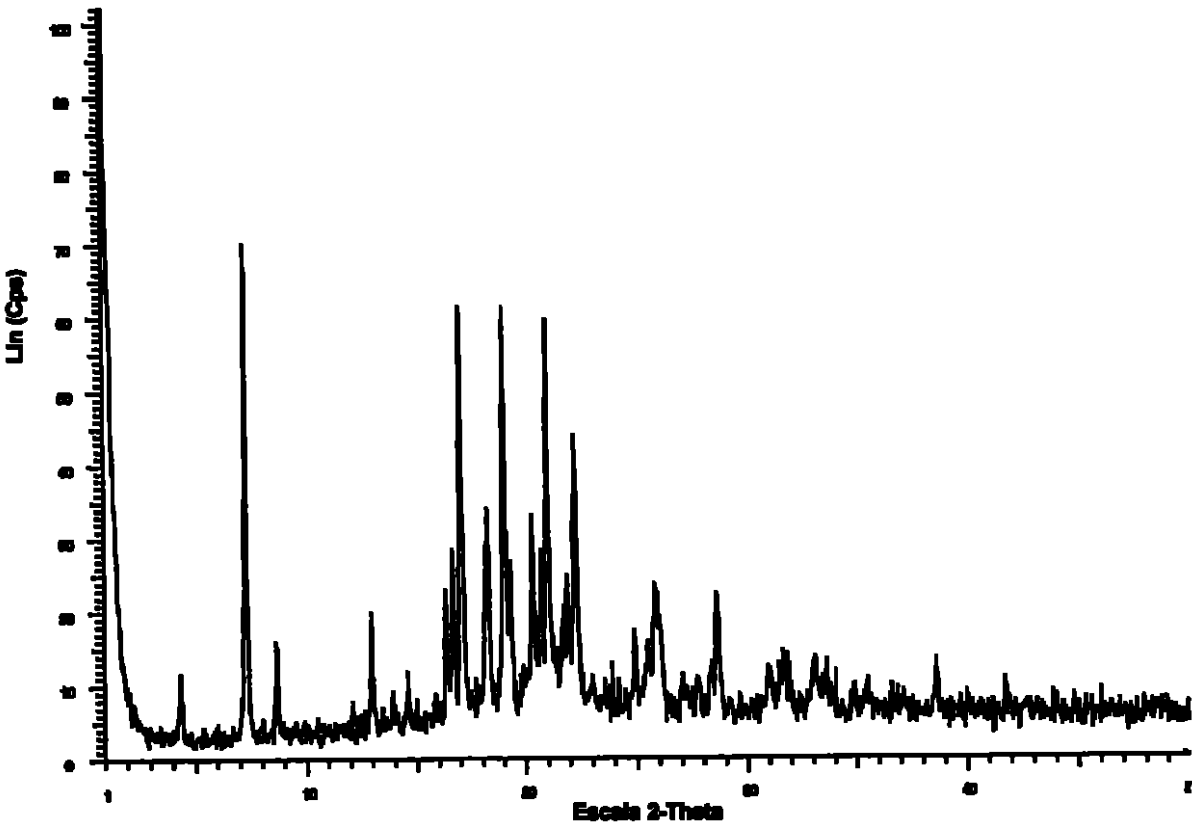


Figura A Patrón XRPD de la sal de piperazina de ácido (-)-2-{{2-(4-hidroxifenil)etil}tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

d-valor (Angstrom)	intensidad (rel)
20 6	w
12 2	s
10 3	w
6 8	m
6 1	w

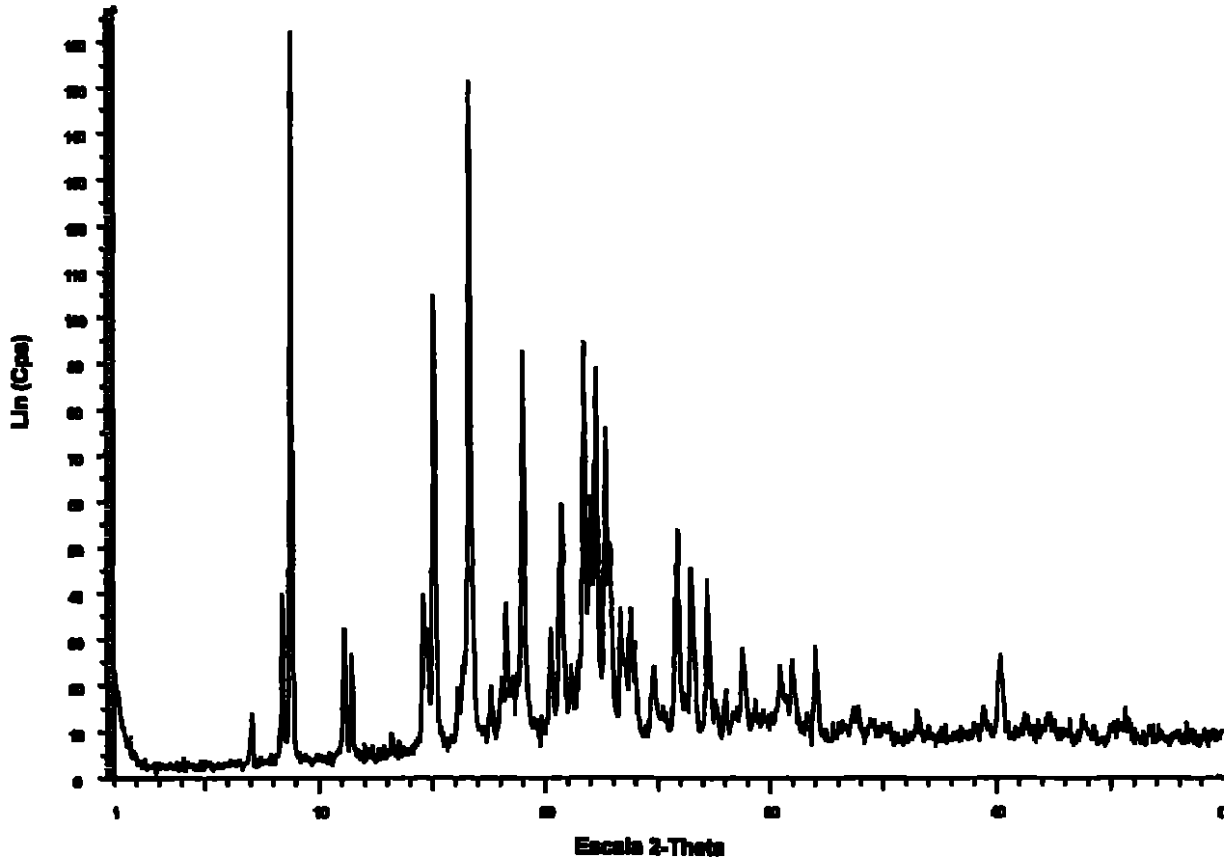
5 4	w
5 3	m
5 2	s
4 86	m
4 67	s
4 60	w
4 37	m
4 29	w
4 23	s
4 06	w
3 99	m
3 57	w
3 45	w
3 12	w

2) Ejemplos de propiedades de la sal de *terc*-butilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]-fenoxi}etil)fenil]propanoico

DSC mostró una endoterma con una temperatura de iniciación extrapolada de aprox 123°C TGA mostró una pérdida de peso de aprox 0.5 % p/p entre 25-80°C y aprox 2.5 % p/p entre 80-125°C El análisis DSC repetido en una muestra más pura puede dar un punto de fusión más elevado Cristales de la sal de *terc*-butilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenil}etil)fenil]propanoico (obtenida por el método del ejemplo anterior y/o por otros metodos) se analizaron por XRPD y los resultados se tabulan a continuación y se muestran en la Figura B

Figura B Patrón XRPD de la sal de *terc*-butilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

106 109



d-valor (Angstrom)	intensidad (rel)
12 6	W
10 6	m
10 1	vs
8 0	w
7 8	w
6 1	w
6 0	w
5 9	s
5 3	vs
5 04	w
4 86	w
4 66	s
4 38	w
4 29	m

10/110

4 20	w
4 09	s
4 04	w
3 99	m
3 92	m
3 89	w
3 81	w
3 73	w
3 59	w
3 44	m
3 36	m
3 27	m
3 10	w
2 93	w
2 88	w
2 79	w
2 24	w

Condiciones de medición XRD estándar para las Figuras C, D y E

Las muestras se hacen girar ("*are spun*") a 30 rpm para mejorar las estadísticas de conteo. Los rayos X se generan mediante un 'tubo de foco fino largo con ánodo de cobre' ("*copper long-fine focus tube*") operado a 40kV y 40mA, longitud de onda de los rayos X -1 5418 Å. Los datos de cada muestra se obtienen usando el detector de centelleo estándar. La fuente de rayos X colimados se pasó por un conjunto de Rejilla de Divergencia Variable Automática ("*Automatic Variable Divergence Slit set*") a V20 (20mm longitud de trayectoria) y la radiación reflejada se dirigió a través de una rejilla anti-dispersión de 2mm y una rejilla detectora de 0.2mm. Cada muestra se expone durante 4 segundos por incremento de 0.02° 2θ (modo de barrido continuo) en un rango de 2 a 40° 2θ en el modo theta-theta. NB El tiempo de ejecución de cada muestra es por

consiguiente 2 horas 6 minutos 40 segundos Nótese que la Soller está en posición a la izquierda.

3) Ejemplos de propiedades de la sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

DSC:

Iniciación de la endoterma DSC = 115°C

TGA:

Perdida de peso 25-100°C = 0.1 % p/p

Pérdida de peso 100-165°C = 0.2 % p/p

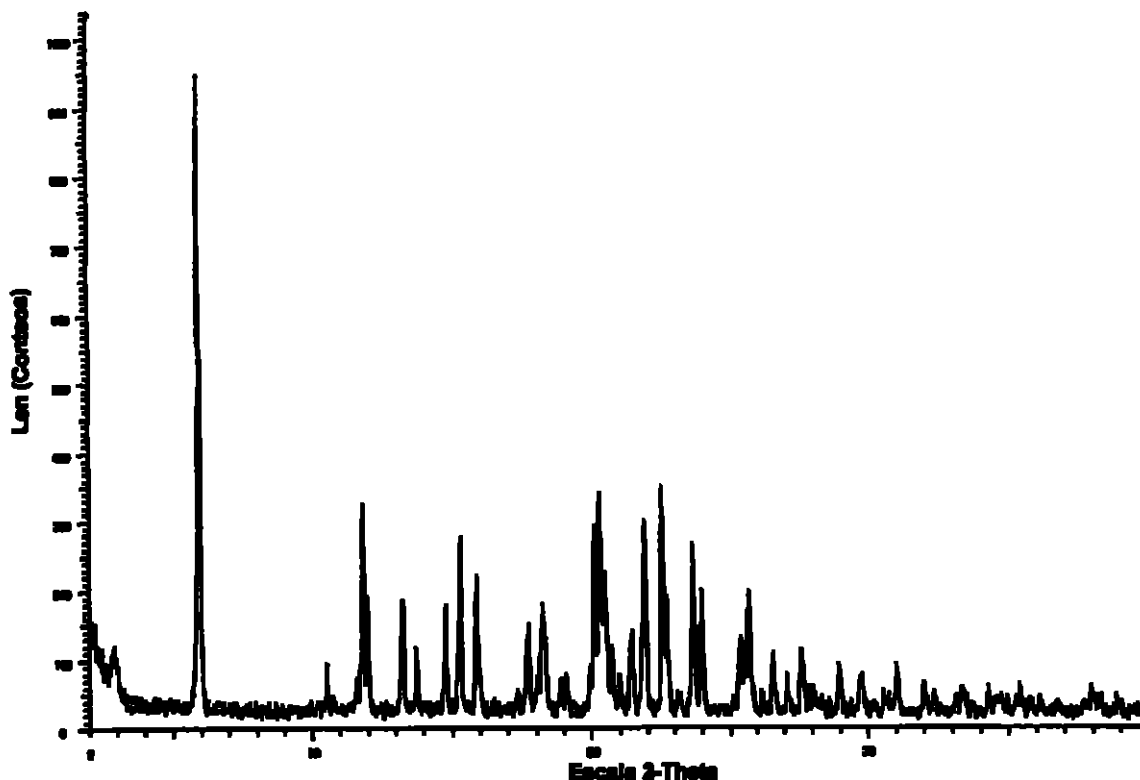


Figura C Patrón XRPD de la sal de tris(hidroximetil)metilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

d-valor intensidad
(Angstrom) (rel)

109 112

14 7	vs
7 4	vs
6 0	vs
5 8	s
5 0	vs
4 8	vs
4 4	s
4 3	vs
4 0	s
3 9	s
3 7	vs

4) Ejemplos de propiedades de la sal de lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

Forma 1

DSC:

Iniciación la endoterma DSC = 155°C

TGA:

Pérdida de peso 25-100°C = 0 6 % p/p

Pérdida de peso 100-165°C = <0 1 % p/p

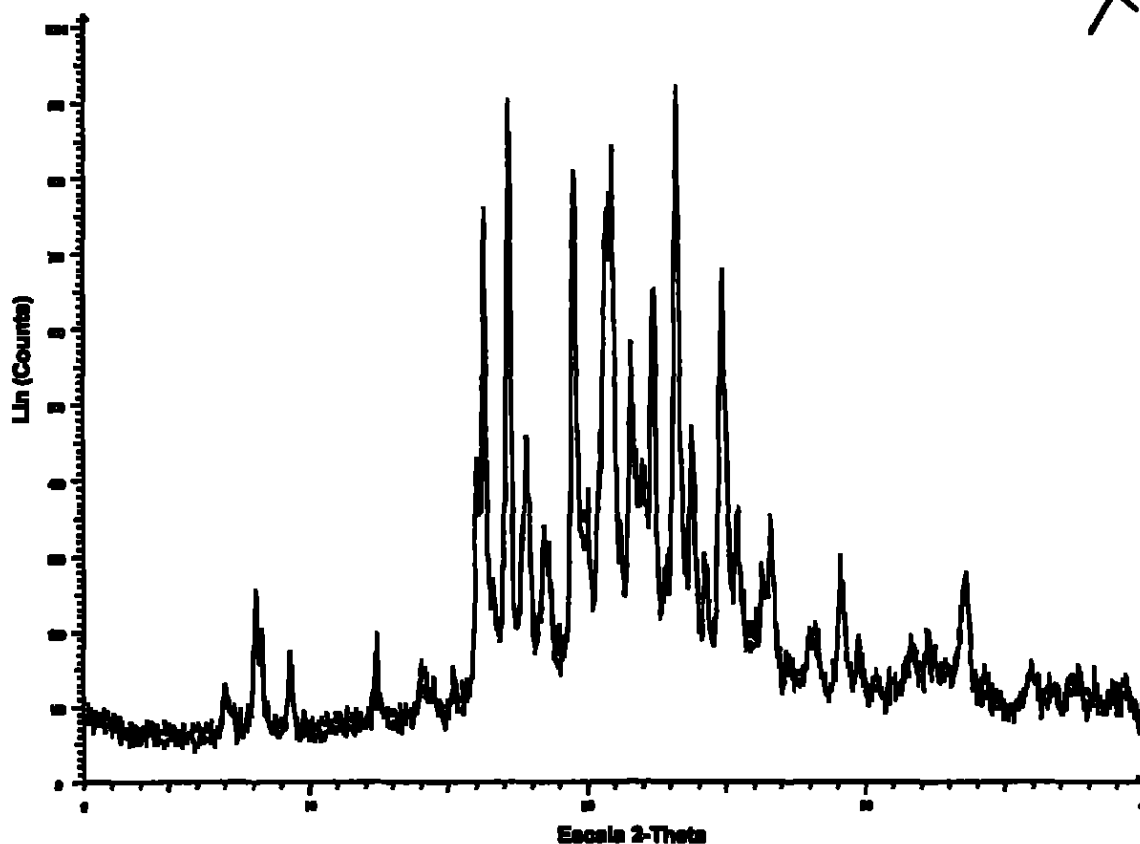


Figura D Patrón XRPD de Forma 1 de la sal de lisina de ácido (-)-2-([2-(4-hidroxifenil)etil]tio)-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

d-valor (Angstrom)	intensidad (rel)
5 4	vs
5 0	vs
4 5	vs
4 3	vs
4 1	vs
4 0	vs
3 7	vs
3 6	vs

Forma 2

DSC:

Iniciación de endoterma DSC = 159° C

114

TGA:

Pérdida de peso 25-100°C = 0.5 % p/p

Perdida de peso 100-165°C = 0.2 % p/p

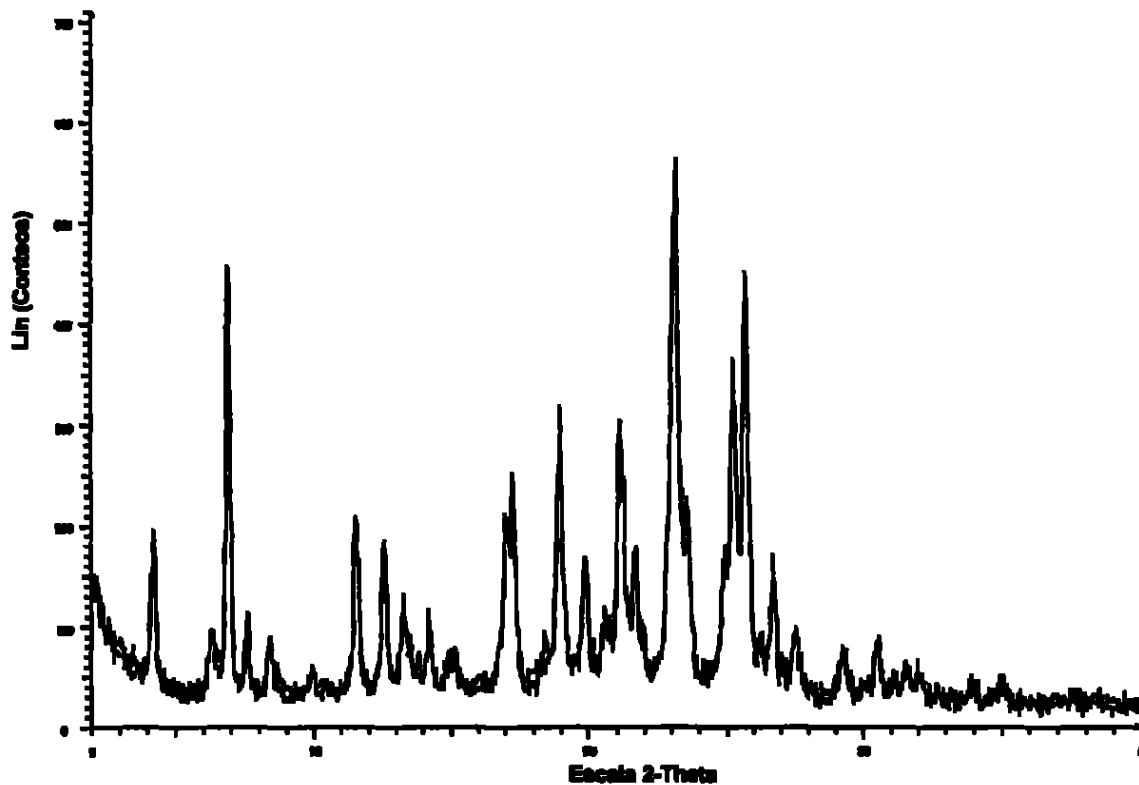


Figura E Patrón XRPD de Forma 2 de la sal de lisina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico

d-valor (Angstrom)	intensidad (rel)
21.3	vs
12.9	vs
7.7	vs
7.1	vs
4.7	vs
4.2	vs

XZ 115

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La actividad de los compuestos de la invencion se demuestra en los analisis descritos en W003/051821

X3

Reivindicaciones

- 1 Una sal de *terc*-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina, una sal de tris(hidroximetil)metilamina, una sal de lisina o una sal de adamantilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico
- 2 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionada de una sal de *terc*-butilamina, una sal de piperazina, una sal de colina, una sal de tris(hidroximetil)metilamina, una sal de lisina o una sal de adamantilamina de ácido (-)-2-{[2-(4-hidroxifenil)etil]tio}-3-[4-(2-{4-[(metilsulfonil)oxi]fenoxi}etil)fenil]propanoico
- 3 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de *terc*-butilamina
- 4 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de piperazina.
- 5 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de colina
- 6 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de tris(hidroximetil)metilamina.
- 7 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de lisina.
- 8 Una sal de acuerdo con la reivindicación 1 que es una sal de adamantilamina
- 9 Una sal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 la cual puede ser un solvato, un hidrato, un solvato/hidrato mixto, un ansolvato o un anhidrato

117

10 Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en mezcla con coadyuvantes, diluyentes y/o excipientes farmacéuticamente aceptables

11 Un método de tratar o prevenir trastornos de lípidos (dislipidemia), asociados o no con resistencia a la insulina, que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a un mamífero necesitado de él

12 El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos de lípidos (dislipidemia), asociados o no con resistencia a la insulina

13 Un método de tratar o prevenir diabetes tipo 2, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a un mamífero necesitado de él

14 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, combinado con otro agente terapéutico, que es útil en el tratamiento de trastornos asociados con el desarrollo y evolución de arteriosclerosis tales como hipertensión, hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes y obesidad

45 110
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06001009 00000000 Folios: 114
Fecha (HMS): 2006-01-05 16:10:56
Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
- 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

5-106

Fecha