

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-56299

TITULO: MODULADORES DEL RECEPTOR ACTIVADO POR EL
PROLIFERADOR SELECTIVO DE PEROXISOMA.

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

A G K 31/192

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Junio 8 de 2006

P2008/000077

55 -

Cesión
F.V. 17-07-2006

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>ELI-LILLY AND COMPANY</u> Dirección: <u>Lilly Corporate Center, Indianapolis</u> <u>Indiana 46285 E.U.A.</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución: <u>ESTADOS UNIDOS</u> <u>DE AMERICA</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: <u>CARLOS R. OLARTE</u> Dirección: <u>World Trade Center Torre A, Calle</u> <u>100 No. 8A-37 Piso 10</u> Teléfono: <u>601-7700</u> Fax: <u>601-7799</u> E-mail: <u>office@olarteralsbeck.com</u>		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79.782.747 Btá</u> <u>TP 74.295</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>(1) RAFAEL FERRITTO CRESPO; (2) MARIA DOLORES MARTIN-ORTEGA</u> <u>FINGER</u> Dirección: <u>(1 Y 2) Lilly, S.A., Avenida de la Industria 30, 28108 Alcobendas,</u> <u>España</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>(1 Y 2) ESPAÑOLA</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2004/038232</u> Fecha <u>Diciembre 8, 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/061441</u> Fecha <u>Julio 7, 2005</u>			
6 Título (54) <u>MODULADORES DEL RECEPTOR ACTIVADO POR EL PROLIFERADOR</u> <u>SELECTIVO DE PEROXISOMA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07C 235/20, A61K 31/192, A61P 3/10.</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EP</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>Diciembre 15, 2003</u> <u>Marzo 5, 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>03380288.5</u> <u>60/550,636</u>
9 Comprobante de pago No. <u>06 - 2,969</u> Fecha <u>Junio 7, 2006</u>			

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Podere, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

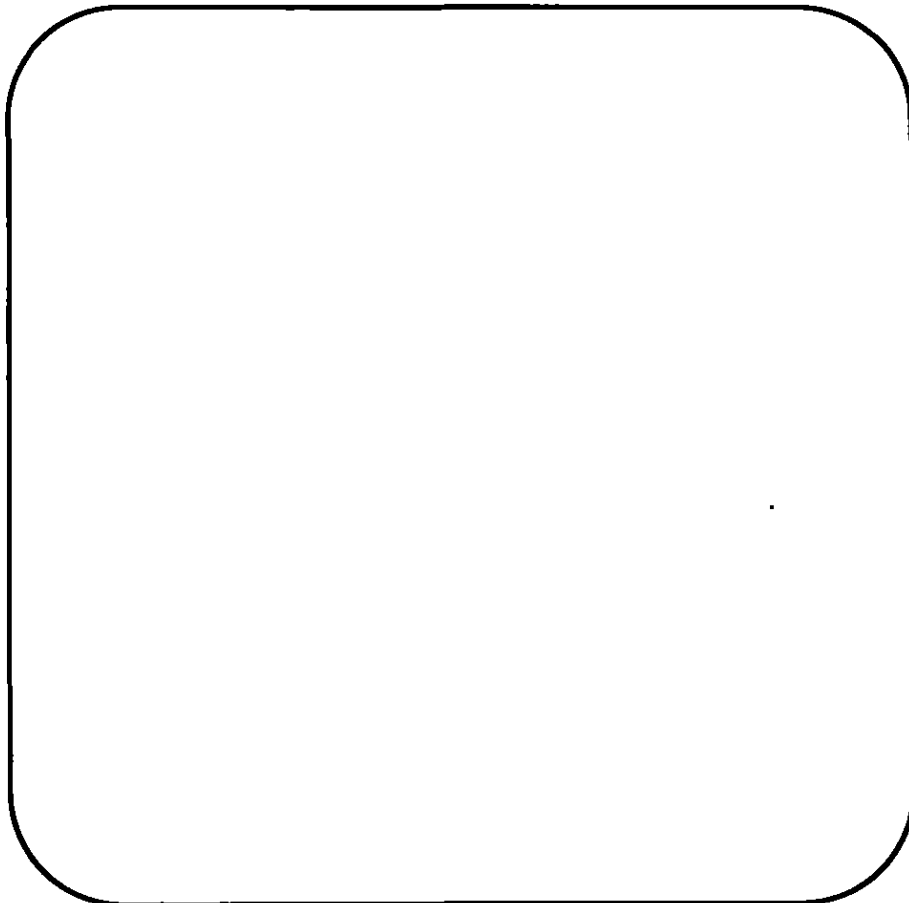
☐

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

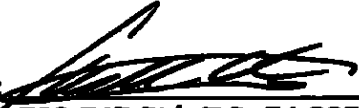
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 78.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-056299- 00000-0000
Fec: 2006-06-09 18:34:26 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENYII
Cve: 378 FASCNACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 42,969
FECHA : JUNIO 7 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISREBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52332395	06/06/2006	4,837,000.00

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	463,000.
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

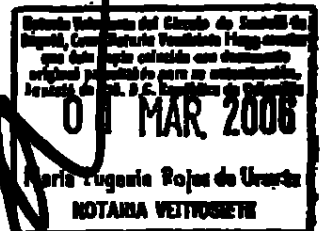
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



6

www.olarneisbeck.com

Poder

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

7 July 2009

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



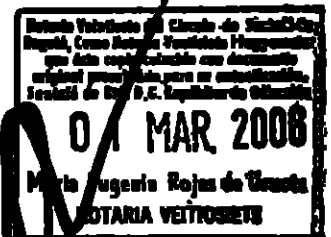
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:



10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statchouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIEN, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

8

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,
/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

Peter G. Stringer

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US

signed the foregoing document.

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of ELI LILLY AND COMPANY

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

3. That ELI LILLY AND COMPANY having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

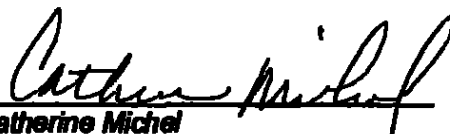
5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

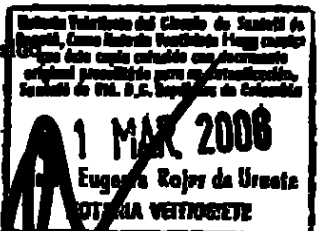
5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):




Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 July 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/061441 A1(51) International Patent Classification: C07C 235/20,
A61K 31/192, A61P 3/10MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PO,
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.(21) International Application Number:
PCT/US2004/038232

(22) International Filing Date: 8 December 2004 (08.12.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).(30) Priority Data:
03380288.5 15 December 2003 (15.12.2003) EP
60/550,636 5 March 2004 (05.03.2004) US

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(ii)) for the following desig-
nations 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, GI, GM, GR, GU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW. ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patents (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patents (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR). OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant (for all designated States except US): ELLI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

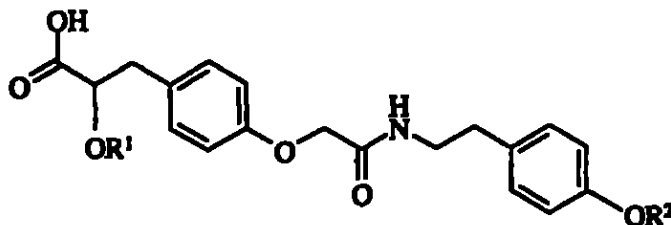
(75) Inventors/Applicants (for US only): FERRITTO-CRE-
SPO, Rafael [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la Industria
30, E-28108 Alcobendas (ES). MARTIN-ORTEGA FIN-
GER, Maria, Dolores [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la
Industria 30, E-28108 Alcobendas (ES).(74) Agents: JANG, Soonhee et al.; ELLI Lilly And Company, P.
O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BH, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GR, GU, HM, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,

Published:

— with international search report

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: SELECTIVE PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR MODULATORS



(I)

(57) Abstract: The present invention
is directed to a novel compound, its
composition and use of a compound
having a structural formula (I), or
a pharmaceutically acceptable salt,
solvate, hydrate or stereoisomers
thereof, which is useful in treating
or preventing disorders mediated by
a peroxisome proliferator activated
receptor (PPAR) such as syndrome
X, type II diabetes, hyperglycemia,hyperlipidemia, obesity, coagulopathy, hypertension, arteriosclerosis, and other disorders related to syndrome X and cardiovascular
diseases.

10

SELECTIVE PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR MODULATORS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a compound of selective peroxisome proliferator activated receptor modulator (SPPARM), more specifically a compound of PPAR gamma partial agonist, which is useful for the treatment and/or prevention of disorders modulated by a PPAR.

10 BACKGROUND OF THE INVENTION

 The peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) are members of the nuclear receptor gene family that are activated by fatty acids and fatty acid metabolites. The PPARs belong to the subset of nuclear receptors that function as heterodimers with the 9-*cis* retinoic acid receptor (RXR). Three subtypes, which are
15 designated as PPAR α , PPAR γ and PPAR δ are found in species ranging from *Xenopus* to humans.

 PPAR α is the main subtype in the liver and has facilitated analysis of the mechanism by which peroxisome proliferators exert their pleiotropic effects. PPAR α is activated by a number of medium and long-chain fatty acids, and it is involved in
20 stimulating β -oxidation of fatty acids. PPAR α is also involved with the activity of fibrates and fatty acids in rodents and humans. Fibrates such as clofibrate, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate, bezafibrate and etofibrate, as well as gemfibrozil, produce a substantial reduction in plasma triglycerides along with moderate reduction in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and they are used particularly for the treatment
25 of hypertriglyceridemia.

 PPAR γ is the main subtype in adipose tissue and involved in activating the program of adipocyte differentiation. PPAR γ is not involved in stimulating peroxisome proliferation in the liver. There are two isomers of PPAR γ : PPAR γ 1 and PPAR γ 2, which differ only in that PPAR γ 2 contains an additional 28 amino acids present at the amino
30 terminus. The DNA sequences for the PPAR γ receptors are described in Elbrecht, et al., BBRC 224:431-437 (1996). Although peroxisome proliferators, including the fibrates and fatty acids, activate the transcriptional activity of PPAR's, only prostaglandin J₂

derivatives have been identified as natural ligands for PPAR γ , which also binds the anti-diabetic agents thiazolidinediones with high affinity. The physiological functions of PPAR α and PPAR γ in lipid and carbohydrate metabolism were uncovered once it was recognized that they were the receptors for the fibrate and glitazone drugs, respectively.

5 PPAR α and PPAR γ receptors have been implicated in diabetes mellitus, cardiovascular disease, obesity, and gastrointestinal disease, such as inflammatory bowel disease and other inflammation related illnesses. Such inflammation related illnesses include, but are not limited to Alzheimer's disease, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, psoriasis, and ischemia reprofusion injury. By contrast, PPAR δ (also referred to as
10 PPAR β and NUC1) is not reported to be receptor for any known class of drug molecules, and its role in mammalian physiology has remained undefined. The human nuclear receptor gene PPAR δ (hPPAR δ) has been cloned from a human osteosarcoma cell cDNA library and is fully described in A. Schmidt et al., *Molecular Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992).

15 Diabetes is a disease in which a mammal's ability to regulate glucose levels in the blood is impaired because the mammal has a reduced ability to convert glucose to glycogen for storage in muscle and liver cells. In Type I diabetes, this reduced ability to store glucose is caused by reduced insulin production. "Type II Diabetes" or "non-insulin dependent diabetes mellitus" (NIDDM) is the form of diabetes, which is due
20 to a profound resistance to insulin stimulating or regulatory effect on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in liver. When these cells become
25 desensitized to insulin, the body tries to compensate by producing abnormally high levels of insulin and hyperinsulemia results. Hyperinsulemia is associated with hypertension and elevated body weight. Since insulin is involved in promoting the cellular uptake of glucose, amino acids and triglycerides from the blood by insulin sensitive cells, insulin insensitivity can result in elevated levels of triglycerides and LDL (known as the "bad"
30 cholesterol) which are risk factors in cardiovascular diseases. The constellation of

12

-3-

symptoms which includes hyperinsulemia combined with hypertension, elevated body weight, elevated triglycerides and elevated LDL is known as Syndrome X.

Hyperlipidemia is a condition which is characterized by an abnormal increase in serum lipids, such as cholesterol, triglycerides and phospholipids. These lipids do not circulate freely in solution in plasma, but are bound to proteins and transported as macromolecular complexes called lipoproteins. One form of hyperlipidemia is hypercholesterolemia, characterized by the existence of elevated LDL cholesterol levels. The initial treatment for hypercholesterolemia is often a diet low in fat and cholesterol coupled with appropriate physical exercise. Drug intervention is initiated if LDL-lowering goals are not met by diet and exercise alone. It is desirable to lower elevated levels of LDL cholesterol and increase levels of HDL cholesterol. Generally, it has been found that increased levels of HDL are associated with lower risk for coronary heart disease (CHD). See Gordon, et al., *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer, et al., *N. England J. Med.*, 325, 373- 381 (1991); and Kannel, et al., *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979). An example of an HDL raising agent is nicotinic acid, but the quantities needed to achieve HDL elevation are associated with undesirable effects, such as flushing.

There are several treatments currently available for treating diabetes mellitus but these treatments still remain unsatisfactory and have limitations. While physical exercise and reduction in dietary intake of calories will improve the diabetic condition, compliance with this approach can be poor because of sedentary lifestyles and excess food consumption, in particular high fat-containing food. Therefore, treatment with hypoglycemics, such as sulfonylureas (e.g., chlorpropamide, tolbutamide, tolazamide and acetohexamide) and biguanides (e.g. phenformin and metformin) are often necessary as the disease progresses. Sulfonylureas stimulate the β cells of the pancreas to secrete more insulin as the disease progresses. However, the response of the β cells eventually fails and treatment with insulin injections is necessary. In addition, both sulfonylurea treatment and insulin injection have the life threatening side effect of hypoglycemic coma, and thus patients using these treatments must carefully control dosage.

It has been well established that improved glycemic control in patients with diabetes (Type I and Type II) is accompanied by decreased microvascular complications (DCCT and UKPDS). Due to difficulty in maintaining adequate glycemic

control over time in patients with Type II diabetes, the use of insulin sensitizers in the therapy of Type II diabetes is growing. There is also a growing body of evidence that PPAR γ agonist, insulin sensitizer, may have benefits in the treatment of Type II diabetes beyond their effects in improving glycemic control.

5 In the last decade a class of compounds known as thiazolidinediones (TZD) (e.g. U.S. Pat. Nos. 5,089,514; 4,342,771; 4,367,234; 4,340,605; and 5,306,726) have emerged as effective antidiabetic agents that have been shown to increase the sensitivity of insulin sensitive tissues, such as skeletal muscle, liver and adipose, to insulin. Increasing insulin sensitivity rather than the amount of insulin in the blood
10 reduces the likelihood of hypoglycemic coma. Although thiazolidinediones have been shown to increase insulin sensitivity by binding to PPAR γ receptors, this treatment also produces unwanted side effects such as weight gain and edema and, for troglitazone, liver toxicity.

 The PPAR γ partial agonist activity may become a distinct advantage since
15 a number of studies have shown that PPAR γ partial agonists including selective PPAR modulators (SPPARMs) have improved side effect profiles compared to full agonists especially as it relates to weight gain and edema. See Rocchi S. et al., *Molecular Cell*, 8:737-747 (2001); Berger JP, et al. *Mol Endocrinol* 17:662-676 (2003); Shimaya A, et al., *Metabolism* 49:411-417 (2000); Chakrabarti R, et al., *Diabetes* 52 (Suppl. 1) p601
20 (Abstract) (2003); Kawai T, et al., *Metabolism*, 48:1102-1107 (1999); and Wulff E, et al., *Diabetes* 52 (Suppl. 1) p 594 (abstract) (2003).

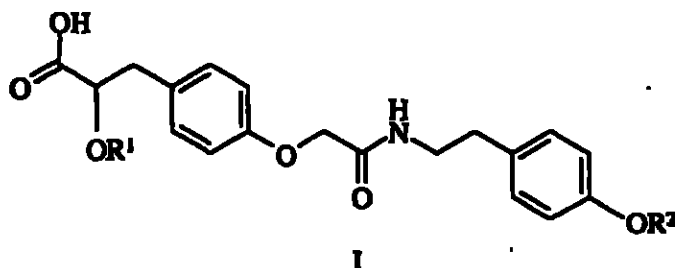
 The compounds that are not TZDs have also been reported as PPAR modulators. Adams et al. (WO 97/28115, WO 97/28135 and US Patent No. 5,895,051) discloses acetylphenols, which are useful as antiobesity and antidiabetic compounds.
25 Leibowitz et al. (WO 97/28149) discloses compounds which are PPAR δ agonists and useful for treating cardiovascular diseases and related conditions. Brooks et al. (WO 02/100813) discloses compounds of PPAR modulators that are useful for treating type II diabetes and other PPAR-mediated diseases and conditions. Ferrito Crespo et al. (WO 2004/000789) discloses compound of amide linker PPAR modulators.

30 In view of the above, an objective of the present invention is to provide new pharmaceutical agents which modulate PPAR receptors to prevent, treat and/or

alleviate these diseases or conditions while diminishing one or more of the unwanted side effects associated with the current treatments.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 5 An embodiment of the present invention is a compound of selective peroxisome proliferator activated receptor modulator (SPPARM) or a compound having the PPAR γ partial agonist activity, which has a structural formula I,



- 10 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, wherein: R¹ and R² are each independently: methyl or ethyl.

 The compounds of the present invention are useful in the treatment and/or prevention of diseases or condition relates to hyperglycemia, dyslipidemia, Type II diabetes, Type I diabetes, hypertriglyceridemia, syndrome X, insulin resistance, heart failure, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hypertension, obesity, 15 anorexia bulimia, anorexia nervosa, cardiovascular disease and other diseases where insulin resistance is a component.

 In one embodiment, the present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. 20 Within the scope of this invention also include a pharmaceutical composition containing additional therapeutic agent as well as a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

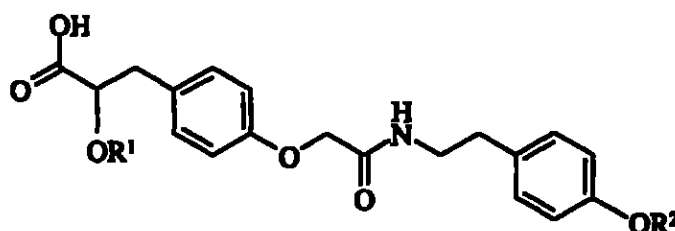
25 In another embodiment, the present invention relates to a method of modulating a PPAR by contacting the receptor with a compound of the present invention, and a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

15

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the present invention are directed to peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) agonists. The compounds the present invention are related more specifically to a compound of selective peroxisome proliferator activated receptor modulator (SPPARM) or a compound having the PPAR γ partial agonist activity, which is useful for the treatment and/or prevention of disorders modulated by a PPAR, such as Type II diabetes, hyperglycemia, dyslipidemia, Type I diabetes, hypertriglyceridemia, syndrome X, insulin resistance, heart failure, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hypertension, obesity, anorexia bulimia, anorexia nervosa, cardiovascular disease and other related diseases.

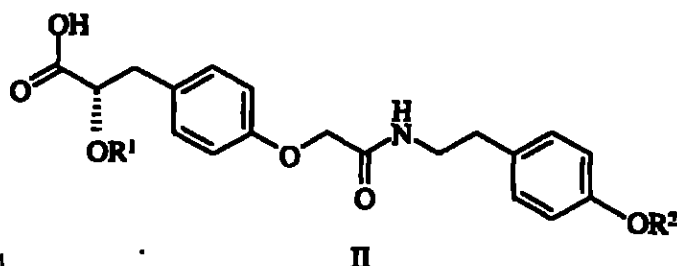
An embodiment of the present invention is a compound of selective peroxisome proliferator activated receptor modulator (SPPARM) or a compound having the PPAR γ partial agonist activity, which has a structural formula I,



I

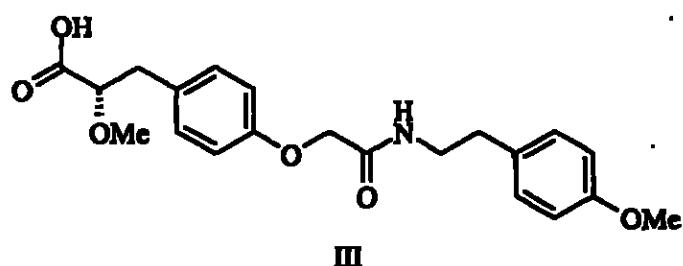
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, wherein: R¹ and R² are each independently: methyl or ethyl.

A preferred embodiment of the present invention is a compound having a structural formula II.



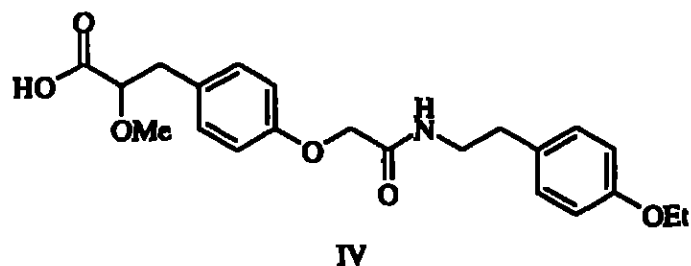
5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, wherein: R¹ and R² are each independently: methyl or ethyl.

Another preferred embodiment of the present invention is a compound of (2S)-3-(4-{[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy}-phenyl)-2-methoxy-propionic acid having a structural formula III,



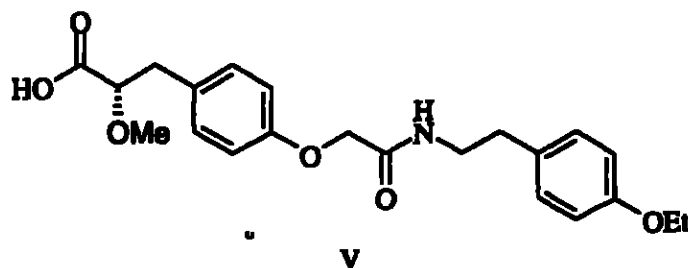
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

More preferred embodiment of the present invention is a compound of 3-(4-([2-(4-ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid
15 having a structural formula IV,



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

Yet more preferred embodiment of the present invention is a compound of
20 (S)-3-(4-{[2-(4-ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy}-phenyl)-2-methoxy-propionic
acid having a structural formula V,



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

Also encompassed by the present invention is a pharmaceutical
5 composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of the
present invention or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

Also encompassed by the present invention a pharmaceutical composition
comprising:

(1) a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable
10 salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof;

(2) a second therapeutic agent selected from the group consisting of:
insulin sensitizers, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α -
glucosidase inhibitors, insulin secretagogues, insulin, antihyperlipidemic agents, plasma
HDL-raising agents, HMG-CoA reductase inhibitors, statins, acyl CoA:cholesterol
15 acyltransferase inhibitors, antiobesity compounds, antihypercholesterolemic agents,
fibrates, vitamins and aspirin; and

(3) optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

Also encompassed by the present invention a method of modulating a
peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) comprising the step of contacting the
20 receptor with a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt,
solvate or hydrate thereof.

Also encompassed by the present invention is the method as recited above,
wherein the PPAR is an alpha (α)-receptor.

Also encompassed by the present invention is the method as recited above
25 wherein the PPAR is a gamma (γ)-receptor.

Also encompassed by the present invention is the method as recited above,
wherein the PPAR is a alpha/gamma (α/γ)-receptor.

18

-9-

Also encompassed by the present invention is a method for treating and/or preventing a PPAR- γ mediated disease or condition in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention.

5 Also encompassed by the present invention is a method for treating and/or preventing a PPAR- α mediated disease or condition in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention.

Also encompassed by the present invention is a method for treating and/or preventing a PPAR- α/γ mediated disease or condition in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention.

10 Also encompassed by the present invention is a method for treating and/or preventing a disease or condition mediated by a PPAR- γ partial agonist in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention.

Also encompassed by the present invention is a method for lowering
15 blood-glucose in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention.

Also encompassed by the present invention is a method of treating and/or preventing a disease or condition in a mammal selected from the group consisting of hyperglycemia, dyslipidemia, Type II diabetes, Type I diabetes, hypertriglyceridemia,
20 syndrome X, insulin resistance, heart failure, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertension, obesity, anorexia bulimia, anorexia nervosa, cardiovascular disease and other diseases where insulin resistance is a component, comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention.

25 Also encompassed by the present invention is a method of treating and/or preventing diabetes mellitus in a mammal comprising the step of administering to a mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

Also encompassed by the present invention is a method of treating and/or preventing cardiovascular disease in a mammal comprising the step of administering to a
30 mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

Also encompassed by the present invention is a method of treating and/or preventing syndrome X in a mammal, comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

5 Also encompassed by the present invention is a method of treating and/or preventing a disease or condition in a mammal selected from the group consisting of hyperglycemia, dyslipidemia, Type II diabetes, Type I diabetes, hypertriglyceridemia, syndrome X, insulin resistance, heart failure, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, hypertension, obesity, anorexia bulimia, anorexia nervosa,
10 cardiovascular disease and other diseases where insulin resistance is a component, comprising the step of administering an effective amount of a compound of the present invention; and an effective amount of second therapeutic agent selected from the group consisting of: insulin sensitizers, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, insulin secretagogues, insulin,
15 antihyperlipidemic agents, plasma HDL-raising agents, HMG-CoA reductase inhibitors, statins, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, antiobesity compounds, antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins and aspirin.

Also encompassed by the present invention is use of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, for the
20 manufacture of a medicament for the treatment of a condition modulated by a PPAR.

Also encompassed by the present invention is use of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes.

The terms used to describe the present invention have the following
25 meanings unless otherwise indicated.

The term "halo" refers to F, Cl, Br or I.

The term "active ingredient" means the compounds generically described by Formula I as well as the salts, solvates and prodrugs of such compounds.

The term "pharmaceutically acceptable" means that the carrier, diluents,
30 excipients and salt must be compatible with the other ingredients of the composition, and not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical compositions of the present

invention are prepared by procedures known in the art using well-known and readily available ingredients.

"Preventing" refers to reducing the likelihood that the recipient will incur or develop any of the pathological conditions described herein.

5 "Treating" refers to mediating a disease or condition, and preventing or mitigating its further progression or ameliorating the symptoms associated with the disease or condition.

"Pharmaceutically-effective amount" means that amount of a compound of the present invention, or of its salt, solvate, hydrate or prodrug thereof that will elicit the
10 biological or medical response of a tissue, system or mammal. Such an amount can be administered prophylactically to a patient thought to be susceptible to development of a disease or condition. Such amount when administered prophylactically to a patient can also be effective to prevent or lessen the severity of the mediated condition. Such an amount is intended to include an amount, which is sufficient to modulate a PPAR
15 receptor such as a PPAR α , PPAR γ or PPAR α/γ receptor to mediate a disease or condition. Conditions mediated by PPAR receptors include, for example, diabetes mellitus, cardiovascular disease, Syndrome X, obesity and gastrointestinal disease. Additional conditions associated with the modulation of a PPAR receptor include inflammation related conditions, which include, for example, IBD (inflammatory bowel
20 disease), rheumatoid arthritis, psoriasis, Alzheimer's disease, Crohn's disease and ischemia reprofusion injury (stroke and myocardial infarction).

A "mammal" is an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. The class Mammalia includes humans, monkeys, chimpanzees, gorillas, cattle, swine, horses, sheep, dogs, cats, mice, rats and the like.

25 Administration to a human is most preferred. A human to whom the compounds and compositions of the present invention are administered has a disease or condition in which control blood glucose levels are not adequately controlled without medical intervention, but wherein there is endogenous insulin present in the human's blood. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) is a chronic disease or
30 condition characterized by the presence of insulin in the blood, even at levels above normal, but resistance or lack of sensitivity to insulin action at the tissues.

Those skilled in the art will recognize that stereocenters exist in compound of the present invention. Accordingly, the present invention includes all possible stereoisomers and geometric isomers of the presently claimed compounds including racemic compounds and the optically active isomers.

5 The compounds of the present invention contain one or more chiral centers and exist in different optically active forms. When compounds of the present invention contain one chiral center, the compounds exist in two enantiomeric forms and the present invention includes both enantiomers and mixtures of enantiomers, such as racemic mixtures. Resolution of the final product, an intermediate or a starting material may be
10 effected by any suitable method known in the art, for example by formation of diastereoisomeric salts which may be separated by crystallization; formation of diastereoisomeric derivatives or complexes which may be separated by crystallization and gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent such as enzymatic esterification; and gas-liquid or liquid
15 chromatography in a chiral environment such as on a chiral support, for example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. See also *Stereochemistry of Carbon Compounds* by E.L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) and *Tables of Resolving Agents* by S. H. Wilen. It will be appreciated that where the desired enantiomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further
20 step is required to liberate the desired enantiomeric form. Alternatively, specific enantiomers may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one enantiomer into the other by asymmetric transformation.

 When a compound of the present invention has more than one chiral
25 substituents, it may exist in diastereoisomeric forms. The diastereoisomeric pairs may be separated by methods known to those skilled in the art, for example chromatography or crystallization and the individual enantiomers within each pair may be separated as described above. The present invention includes each diastereoisomer of compounds of formula I and mixtures thereof.

30 Certain compounds of the present invention may exist in different stable conformational forms, which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring

strain, may permit separation of different conformers. The present invention includes each conformational isomer of compounds of formula I and mixtures thereof.

Certain compound of the present invention may exist in zwitterionic form, and the present invention includes each zwitterionic form of compounds of formula I and
5 mixtures thereof.

Certain compounds of the present invention and their salts may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds of formula I form part of the present invention and may be prepared by crystallization of a compound of formula I under different conditions, such as using different solvents or different solvent mixtures
10 for recrystallization; crystallization at different temperatures; and various modes of cooling ranging from very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating or melting a compound of formula I followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe NMR spectroscopy, IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray
15 diffraction or other available techniques.

Certain compounds of the present invention and their salts may exist in more than one crystal form, which includes each crystal form and mixtures thereof.

Certain compounds of the present invention and their salts may also exist in the form of solvates, for example hydrates, and thus the present invention includes each
20 solvate and mixtures thereof.

"Pharmaceutically-acceptable salt" refers to salts of the compounds of formula I, which are substantially non-toxic to mammals. Typical pharmaceutically acceptable salts include those salts prepared by reaction of the compounds of the present invention with a mineral, organic acid: an organic base or inorganic base. Such salts are
25 known as base addition salts, respectively. It should be recognized that the particular counterion forming a part of any salt of the present invention is not of a critical nature so long as the salt as a whole is pharmaceutically acceptable and the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole.

By virtue of its acidic moiety, a compound of the present invention forms
30 salts with pharmaceutically acceptable bases. Some examples of base addition salts include metal salts such as aluminum; alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium; and alkaline earth metal salts such as calcium, magnesium, ammonium, or

93

-14-

substituted ammonium salts. Examples of substituted ammonium salts include, for instance, those with lower alkylamines such as trimethylamine and triethylamine; hydroxyalkylamines such as 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine; cycloalkylamines such as bicyclohexylamine or dibenzylpiperidine, 5 N-benzyl- β -phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydro-abietylamine, glucamine, N-piperazine methylglucamine; bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline; and salts of basic amino acids such as lysine and arginine.

Examples of inorganic bases include, without limitation, sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium 10 bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like.

Compounds of the present invention, which are substituted with a basic group, may exist as salts with pharmaceutically acceptable acids. The present invention includes such salts. Examples of such salts include hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, methanesulfonates, nitrates, maleates, acetates, citrates, fumarates, tartrates [e.g. 15 (+)-tartrates, (-)-tartrates or mixtures thereof including racemic mixtures], succinates, benzoates and salts with amino acids such as glutamic acid. These salts may be prepared by methods known to those skilled in the art.

Certain compounds of the present invention and their salts may also exist in the form of solvates, for example hydrates, and thus the present invention includes each 20 solvate and mixtures thereof.

The compounds of present invention, which bind to and activate the PPARs, lower one or more of glucose, insulin, triglycerides, fatty acids and/or cholesterol, and are therefore useful for the treatment and/or prevention of hyperglycemia, dyslipidemia and in particular Type II diabetes as well as other diseases 25 including syndrome X, Type I diabetes, hypertriglyceridemia, insulin resistance, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, heart failure, coagulopathy, hypertension, and cardiovascular diseases, especially arteriosclerosis. In addition, these compounds are indicated to be useful for the regulation of appetite and food intake in subjects suffering from disorders such as obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa.

30 The compounds and compositions of the present invention are also useful to treat acute or transient disorders in insulin sensitivity, which sometimes occurs following a surgery, trauma, myocardial infarction and the like. The compounds and

22

compositions of the present invention are also useful for lowering serum triglyceride levels. Elevated triglyceride level, whether caused by genetic predisposition or by a high fat diet, is a risk factor for the development of heart disease, stroke, and circulatory system disorders and diseases. The physician of ordinary skill will know how to identify humans who can benefit from administration of the compounds and compositions of the present invention.

The present invention further provides a method for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycemia in a human or non-human mammal which comprises administering an effective, non-toxic amount of a compound of formula I, or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof to a hyperglycemic human or non-human mammal in need thereof.

The compounds of the present invention are useful as therapeutic substances in preventing or treating Syndrome X, diabetes mellitus and related endocrine and cardiovascular disorders and diseases in human or non-human animals.

The present invention also relates to the use of a compound of formula I as described above for the manufacture of a medicament for treating a condition or disease mediated by PPAR α , PPAR γ , PPAR γ -partial agonist or PPAR α/γ dual agonist in a mammal.

A therapeutically effective amount of a compound of the present invention can be used for the preparation of a medicament useful for treating Syndrome X, diabetes, treating obesity, lowering tryglyceride levels, raising the plasma level of high density lipoprotein, and for treating, preventing or reducing the risk of developing arteriosclerosis, and for preventing or reducing the risk of having a first or subsequent atherosclerotic disease event in mammals, particularly in humans.

Additionally, an effective amount of a compound of the present invention and a therapeutically effective amount of one or more active agents selected from antihyperlipidemic agent, plasma HDL-raising agents, antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins, aspirin, insulin secretogogues, insulin and the like can be used together for the preparation of a medicament useful for the above described treatments.

Advantageously, compositions containing the compound of the present invention or their salts may be provided in dosage unit form, preferably each dosage unit

95

containing from about 1 to about 500 mg. It is understood that the amount of the compounds of the present invention that will be administered is determined by a physician considering of all the relevant circumstances.

Syndrome X includes pre-diabetic insulin resistance syndrome and the resulting complications thereof, insulin resistance, non-insulin dependent diabetes, 5 dyslipidemia, hyperglycemia obesity, coagulopathy, hypertension and other complications associated with diabetes. The methods and treatments mentioned herein include the above and encompass the treatment and/or prophylaxis of any one of or any combination of the following: pre-diabetic insulin resistance syndrome, the resulting 10 complications thereof, insulin resistance, Type II or non-insulin dependent diabetes, dyslipidemia, hyperglycemia, obesity and the complications associated with diabetes including cardiovascular disease, especially arteriosclerosis.

The compounds of the present invention may be used effectively alone or in combination with one or more additional active agents depending on the desired target 15 therapy. Combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage composition, which contains a compound of the present invention and one or more additional active agents, as well as administration of a compound of the present invention and each active agent in its own separate pharmaceutical dosage. For example, a 20 compound of the present invention or thereof and an insulin secretagogue such as biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, sulfonylureas, insulin or α -glucosidase inhibitors can be administered to the patient together in a single oral dosage composition such as a tablet or capsule, or each agent administered in separate oral dosages. Where separate dosages are used, a compound of the present invention and one or more 25 additional active agents can be administered at essentially the same time, i.e., concurrently or at separately staggered times, i.e., sequentially; combination therapy is understood to include all these regimens.

An example of combination treatment or prevention of arteriosclerosis may involve administration of a compound of the present invention or salts thereof in combination with one or more of second active therapeutic agents: antihyperlipidemic 30 agents; plasma HDL-raising agents; antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins, aspirin and the like. As noted above, the compounds of the present invention can be administered in combination with more than one additional active agent.

46

Another example of combination therapy can be seen in treating diabetes and related disorders wherein the compounds of the present invention or salts thereof can be effectively used in combination with second active therapeutic, such as sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, other insulin
5 secretagogues, insulin as well as the active agents discussed above for treating arteriosclerosis.

The examples of second therapeutic agents are insulin sensitizers, PPAR γ agonists, glitazones, troglitazone, pioglitazone, englitazone, MCC-555, BRL 49653, biguanides, metformin, phenformin, insulin, insulin minetics, sulfonylureas,
10 tolbutamide, glipizide, alpha-glucosidase inhibitors, acarbose, cholesterol lowering agent, HMG-CoA reductase inhibitors, lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin, other statins, sequestrates, cholestyramine, colestipol, dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran, nicotiny alcohol, nicotinic acid: a nicotinic acid salt, PPAR α agonists, fenofibric acid derivatives, gemfibrozil, clofibrate,
15 fenofibrate, benzaifibrate, inhibitors of cholesterol absorption, beta-sitosterol, acryl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, melinamide, probucol, PPAR δ agonists, antiobesity compounds, fenfluramine, dexfenfluramine, phentiramine, sulbitramine, orlistat, neuropeptide Y5 inhibitors, β_3 adrenergic receptor agonists, and ileal bile acid transporter inhibitors.

20 The compounds of the present invention and the pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrates thereof have valuable pharmacological properties and can be used in pharmaceutical compositions containing a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable
25 excipients. Excipients are inert substances such as, without limitation carriers, diluents, fillers, flavoring agents, sweeteners, lubricants, solubilizers, suspending agents, wetting agents, binders, disintegrating agents, encapsulating material and other conventional adjuvants. Proper excipient is dependent upon the route of administration chosen. Pharmaceutical compositions typically contain from about 1 to about 99 weight percent of
30 the active ingredient, which is a compound of the present invention.

22

-18-

Preferably, the pharmaceutical formulation is in unit dosage form. A "unit dosage form" is a physically discrete unit containing a unit dose suitable for administration in human subjects or other mammals. For example, a unit dosage form can be a capsule or tablet, or a number of capsules or tablets. A "unit dose" is a
5 predetermined quantity of the active compound of the present invention, calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The quantity of active ingredient in a unit dose may be varied or adjusted from about 0.1 to about 1000 milligrams or more according to the particular treatment involved.

10 The dosage regimen utilizing the compounds of the present invention is selected by one of ordinary skill in the medical or veterinary arts considering various factors, such as without limitation, the species, age, weight, sex, medical condition of the recipient, the severity of the condition to be treated, the route of administration, the level of metabolic and excretory function of the recipient, the dosage form employed, the
15 particular compound and salt thereof employed, and the like.

Preferably, the compounds of the present invention are administered in a single daily dose, or the total daily dose may be administered in divided doses of two, three or more times per day. Where delivery is via transdermal forms, administration is continuous.

20 Suitable routes of administration of pharmaceutical compositions of the present invention include, for example, oral, eye drop, rectal, transmucosal, topical or intestinal administration; parenteral delivery (bolus or infusion), including intramuscular, subcutaneous, intramedullary injections, as well as intrathecal, direct intravenous, intravenous, intraperitoneal, intranasal, or intraocular injections. The compounds of the
25 present invention can also be administered in a targeted drug delivery system, such as in a liposome coated with endothelial cell-specific antibody.

For oral administration, the compounds of the present invention can be formulated readily by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compounds of the present
30 invention to be formulated as tablets, pills, powders, sachets, granules, dragees, capsules, liquids, elixirs, tinctures, gels, emulsions, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be

-19-

obtained by combining the active compound with a solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores.

For oral administration in the form of a tablet or capsule, the active
5 ingredient may be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically-acceptable carrier, such as, without limitation, lactose, starch, sucrose, glucose, methyl cellulose, calcium carbonate, calcium phosphate, calcium sulfate, sodium carbonate, mannitol, sorbitol, and the like; together with, optionally, disintegrating agents, such as, without limitation,
10 cross-linked polyvinyl pyrrolidone, maize, starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum, alginic acid: or a salt thereof such as sodium alginate, and the like; and, optionally, binding agents, for example, without limitation, gelatin, acacia, natural sugars, beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums, acacia, tragacanth, sodium alginate, carboxymethyl-cellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like; and, optionally, lubricating agents, for example, without limitation, magnesium stearate,
15 sodium stearate, stearic acid: sodium oleate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, talc, and the like. When a dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

Solid forms include powders, tablets and capsules. A solid carrier can be one or more substances, which may also act as flavoring agents, lubricants, solubilisers,
20 suspending agents, binders, tablet disintegrating agents and encapsulating material.

In powders, the carrier is a finely divided solid, which is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary binding properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired.

25 Various other materials may be present as coatings or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor.

30 Sterile liquids include suspensions, emulsions, syrups, and elixirs. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable carrier,

qd

such as sterile water, sterile organic solvent, or a mixture of both sterile water and sterile organic solvent.

The active ingredient can also be dissolved in a suitable organic solvent, for example, aqueous propylene glycol. Other compositions can be made by dispersing the finely divided active ingredient in aqueous starch or sodium carboxymethyl cellulose solution or in a suitable oil.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical preparations, which can be used orally, include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added.

All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. Particularly suitable compositions for oral administration are unit dosage forms such as tablets and capsules.

For parental administration, the compounds of the present invention or salts thereof can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, such as in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents. The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersions. In all cases, the form must be sterile and must be fluid to the extent that each syringability exists. It must be stable

30

-21-

under the conditions of manufacture and storage and must be preserved against any contamination. The carrier can be solvent or dispersion medium containing, for example, water, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks' solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer, ethanol, polyol (e.g. glycerol, propylene glycol and liquid polyethylene glycol), propylene glycol and liquid polyethylene glycol),
5 suitable mixtures thereof, and vegetable oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

The injectable solutions prepared in this manner can then be administered intravenously, intraperitoneally, subcutaneously, or intramuscularly, with intramuscular
10 administration being preferred in humans.

For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art. The active compounds can also be administered intranasally as, for example, liquid drops or spray.

15 For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges Formulated in a conventional manner.

For administration by inhalation, the compounds for use according to the present invention are conveniently delivered in the form of a dry powder inhaler, or an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a
20 suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as
25 lactose or starch.

Pharmaceutical compositions of the present invention can be manufactured in a manner that is itself known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes.

30 In making the compositions of the present invention, the active ingredient will usually be admixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier, which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other

container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, lyophilized solid or paste, semi-solid, or liquid material which acts as a vehicle, or can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), or ointment, containing for example up to 10% by weight of the active compound. The compounds of the present invention are preferably formulated prior to administration.

Biological Assays

Competitive Displacement Binding Assays

Binding assays are performed using scintillation proximity assay (SPA) technology, PPAR receptors, and corresponding radiolabeled ligands. PPAR α and PPAR γ along with their heterodimeric partner, retinoid X receptor α , are each produced using a baculovirus expression system. Biotinylated oligonucleotides containing PPAR response elements (PPREs) are used to couple the corresponding receptor dimers to yttrium silicate streptavidin-coated SPA beads. PPAR γ - and PPAR α -specific ligands are labeled with tritium and used in the appropriate corresponding assays. The IC₅₀ values (compound concentration which causes 50% inhibition) for each competing compound are calculated after deduction of non-specific binding (measured in the presence of 10 μ M unlabeled ligand). Compounds are evaluated using an 11-point dose response curve with concentrations ranging from 0.169 nM to 10 μ M. Reported values represent means from one to seven separate experiments.

Cotransfection (CTF) Assays

PPAR γ or PPAR α are constitutively expressed using plasmids containing the cytomegalovirus promoter. Reporter plasmids for the PPAR γ CTF assays contain PPREs from the following genes: acyl coA oxidase (AOX); apolipoprotein A1 (ApoA1); lipoprotein lipase (LPL); or enoyl-CoA hydratase/3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (HD) plus the thymidine kinase (TK) promoter upstream of the luciferase reporter cDNA. A PPAR γ bacterial galactosidase (GAL4) chimeric system is also used. For PPAR α , a GAL4 chimeric system is the standard CTF assay performed. All assays are done in CV-1 cells. Compounds are tested in full log dilution, from 0.1 nM to 10 μ M in duplicate.

32

Percent efficacies are determined relative to reference molecules with the efficacy value reflecting the greatest amount of agonist activity achieved in the CTF assay for each compound. Median effective concentration (EC₅₀) values are determined by computer fit to a concentration-response curve. An EC₅₀ value is not calculated if the efficacy for the compound is <20%. Reported values represent means from two to nine separate experiments.

Co-Factor Recruitment Assays

A mammalian-2-hybrid assay system in CTF format is done in CV-1 cells.

- 10 The following plasmids are used: a mammalian expression vector encoding a fusion of the GAL4 DNA binding domain with the PPAR γ ligand binding domain; a mammalian expression vector encoding a fusion of the VP16 transactivation domain with the nuclear receptor interaction domain of the respective co-activators: CREB-binding protein (CBP), peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 (PGC-1), activating
- 15 signal cointegrator-2 (ASC-2), thyroid hormone receptor-activated protein complex (TRAP220), and the peptide C33; and a reporter plasmid (multimerized GAL4 binding sites/minimal TK promoter driving a luciferase cDNA). Cells are transfected in batch format and treated with compound (full log dilution from 0.1 nM to 10 μ M) or vehicle for 24 hours. Subsequently, the cells are lysed and luciferase activity is measured.
- 20 Luciferase activity serves as the endpoint for interaction between co-activator and receptor. The data are presented as % efficacy relative to a PPAR γ full agonist and represent means from four to six separate experiments.

Evaluation of Glucose, Triglyceride and Hematocrit Levels and Body Weight Gain in

Diabetic Mice

- Five-week-old male diabetic (*db/db*) mice (Harlan Laboratories, Indianapolis, IN) are housed in plastic cages ($n=6$ /cage; cage size is approximately 10X20X8" with aspen chip bedding) with free access to water (sipper system—city tap water) and food (Purina 5008). After two weeks of acclimation, animals (7 weeks of age)
- 30 are bled on day 0 at 1000-1200h (lights on 0600h) and assigned to treatment groups ($n=5$ or 6) based on starting glucose values. Compound or vehicle only treatments are administered daily by oral gavage at approximately 0730h. Body weights are measured at

53

the beginning (day 0) and end (day 7 or day 14) of the studies. Blood is collected in heparinized tubes from the tail of nonfasted animals two to three hours after the last dose. Hematocrit, glucose and triglycerides levels are then determined. The reported values for glucose and triglyceride levels represent the % of normalization compared to the lean littermate values set at 100% or glucose normalization calculated based on a normal glucose level of 250 mg/dl. Statistical significance between experimental groups is assessed using a two-sided student's t-test.

The following tables show the in-vitro data for the compound of present invention, (2S)-3-(4-([2-(4-methoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid having a structural formula III,

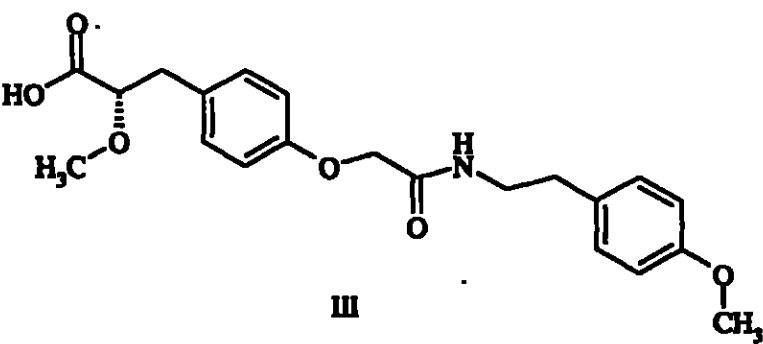


Table 1: Binding and CTF Assays

IC ₅₀ (α)	IC ₅₀ (γ)	Eff (α)	EC ₅₀ (α)	Eff (γ)	EC ₅₀ (γ)
113	52	43	1305	60	1893

Table 2: Cofactor Recruitment Assays

CBP Eff	CBP EC ₅₀	PGC1 Eff	PGC1 EC ₅₀	TRAP220 Eff	TRAP220 EC ₅₀	ASC2 Eff	ASC2 EC ₅₀	C33 Eff	C33 EC ₅₀
15	1917	24	2065	7	Eff<20	15	1378	13	3013

Table 3: Response Element Assays

Gla4 Eff	Gla4 EC ₅₀	HD Eff	HD EC ₅₀	LPL Eff	LPL EC ₅₀
30	1977	54	1136	86	1419

IC₅₀ & EC₅₀ in nM; CTF (Eff) in % efficacy.

34

As shown in above tables, the compound of formula III is surprisingly a high affinity PPAR γ partial agonist with PPAR α activity. As seen in Table 1, this compound binds PPAR γ with high affinity (IC_{50} = 52 nM) and to PPAR α with relatively lower affinity (IC_{50} = 113). The compound of formula III has PPAR γ partial agonist activity as demonstrated in co-transfection and co-factor recruitment assays. As seen in Tables 1 and 3, the PPAR γ efficacy (% efficacy compared to a PPAR γ full agonist set at 100%) achieved with this compound ranges from 30 to 86%. In addition, the ability of this compound to recruit specific co-factors to PPAR γ ranges from 7 to 24% compared to a PPAR γ full agonist (set at 100% recruitment: Table 2), thus making the compound of formula III a PPAR γ partial agonist. The compound also demonstrates PPAR α agonist activity as shown in table 1 (43% efficacy, 1305 nM EC_{50}).

To gain an understanding of the anti-diabetic efficacy and side effect profile of compound of formula III, diabetic (*db/db*) mice are administered compound of formula III at 1, 3, 10, and 30 mg/kg/day daily for 14 days by oral gavage. Plasma glucose and hematocrit levels along with body weight are measured before the study began (day 0) and at the end of the study (day 14). Compound of formula III displays excellent anti-diabetic efficacy reducing plasma glucose levels at all doses examined (42.7, 68.3, 96.1, and 109.3 % normalization). Surprisingly, a dose-dependent reduction in hematocrit levels, indicative of plasma volume expansion, is not seen following administration of compound of formula III. Because anti-diabetic efficacy along with the liability of plasma volume expansion are common features of PPAR γ full agonists [Armstrong and King (2004), Mudaliar, et al (2003), Nesto et al, (2004)], our data suggest that compound of formula III could be an improved therapy for the treatment of type 2 diabetes compared to the currently marketed PPAR γ agonists.

The following tables show the in-vitro data for the compound of present invention, (S)-3-(4-([2-(4-ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid having a structural formula V,

35

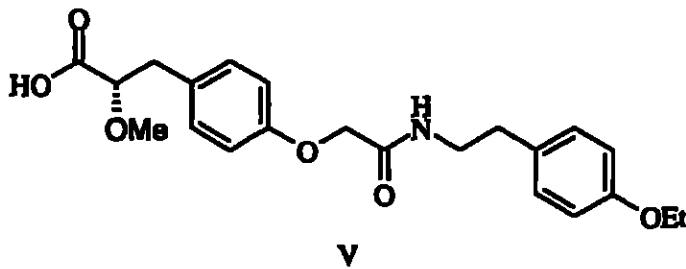


Table 1: Binding and CTF Assays

IC ₅₀ (α)	IC ₅₀ (γ)	Eff (α)	EC ₅₀ (α)	Eff (γ)	EC ₅₀ (γ)
360	30	39	1814	60	1012

5

Table 2: Cofactor Recruitment Assays

CBP Eff	CBP EC ₅₀	PGC1 Eff	PGC1 EC ₅₀	TRAP220 Eff	TRAP220 EC ₅₀	ASC2 Eff	ASC2 EC ₅₀	C33 Eff	C33 EC ₅₀
18	2638	24	2597	16	3063	33	2868	43	2893

Table 3: Response Element Assays

Gla4 Eff	Gla4 EC ₅₀	HD Eff	HD EC ₅₀	LPL Eff	LPL EC ₅₀	ApoA1 Eff	ApoA1 EC ₅₀
39	1907	58	1041	80	466	39	335

10 IC₅₀ & EC₅₀ in nM; CTF (Eff) in % efficacy

As shown in above tables, the compound of formula V is surprisingly a high affinity PPARγ partial agonist with PPARα activity. As seen in Table 1, this compound binds PPARγ with high affinity (IC₅₀ = 30 nM) and to PPARα with relatively lower affinity (IC₅₀ = 360). The compound of formula V has PPARγ partial agonist activity as demonstrated in co-transfection and co-factor recruitment assays. As seen in Tables 1 and 3, the PPARγ efficacy (% efficacy compared to a PPARγ full agonist set at 100%) achieved with this compound ranges from 39 to 80%. In addition, the ability of this compound to recruit specific co-factors to PPARγ ranges from 16 to 43% compared to a PPARγ full agonist (set at 100% recruitment: Table 2), thus making the compound of formula V a PPARγ partial agonist. The compound also demonstrates PPARα agonist activity as shown in table 1 (39% efficacy, 1814 nM EC₅₀).

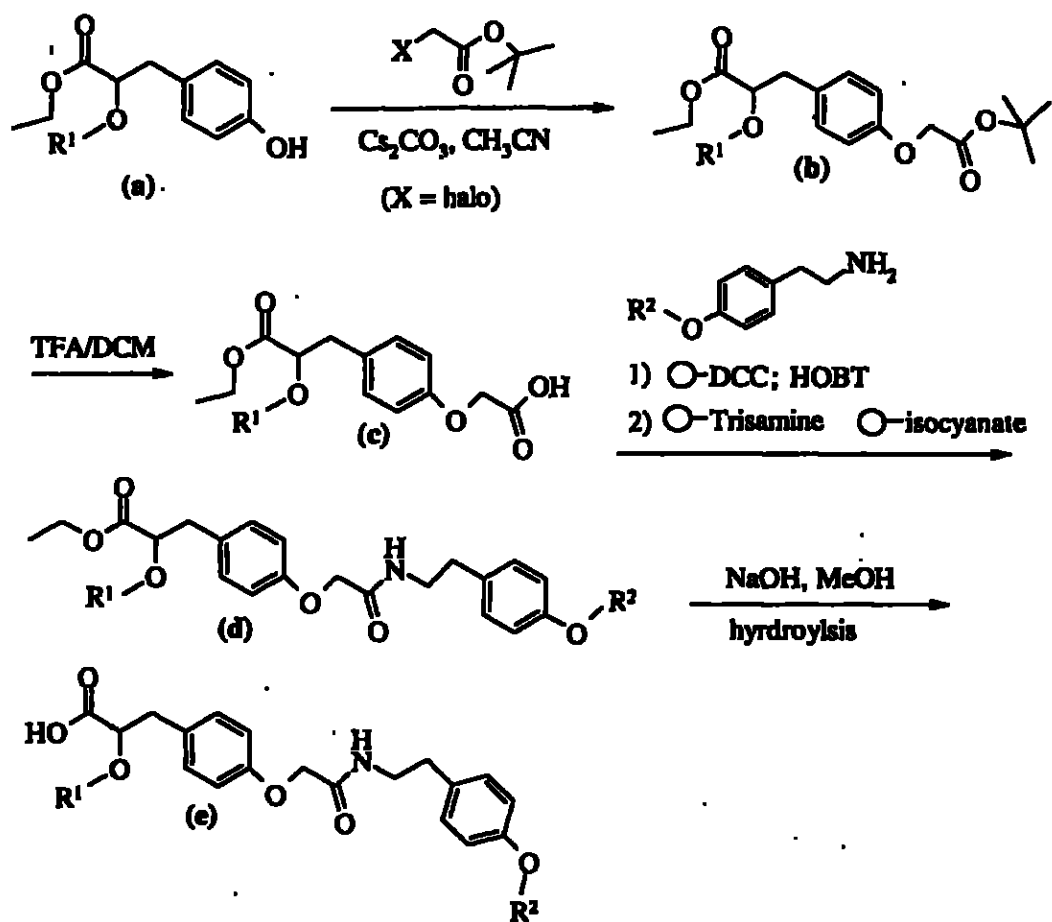
20

36

-27-

- To gain an understanding of the anti-diabetic efficacy and side effect profile of compound of formula V, diabetic (*db/db*) mice and their lean littermates (*db?/+*) are administered compound of formula V at 3, 10, 30, and 100 mg/kg/day daily for 7 days by oral gavage. Plasma glucose, triglyceride, and hematocrit levels along with body weight are measured before the study began (day 0) and at the end of the study (day 7). Compound of formula V displayed excellent anti-diabetic efficacy significantly reducing plasma glucose and triglycerides levels at all doses examined (glucose: 61.2, 87.5, 105.6, 110.3% normalization; triglycerides: 108.1, 108.1, 121.1, 130.6% normalization). Unexpectedly, treatment with compound of formula V shows no statistically significant change in body weight gain or hematocrit levels at any dose administered. Because the anti-diabetic efficacy of PPAR γ full agonists are known to be accompanied by significant weight gain and plasma volume expansion, the data herein indicates that compound of formula V could provide an improved therapy for the treatment of type 2 diabetes compared to the currently marketed or available PPAR γ agonists.
- The reaction scheme shown below generally illustrates a synthetic route to prepare the compounds of the present invention. The detailed examples are provided below.

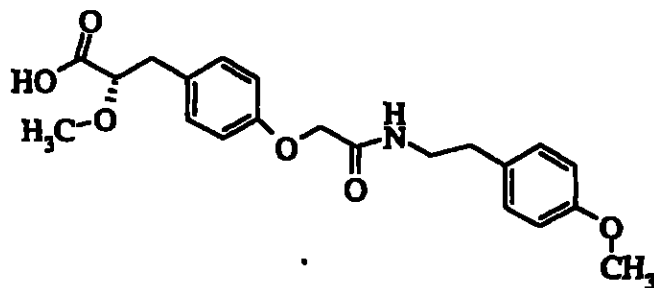
37

General Reaction Scheme

5

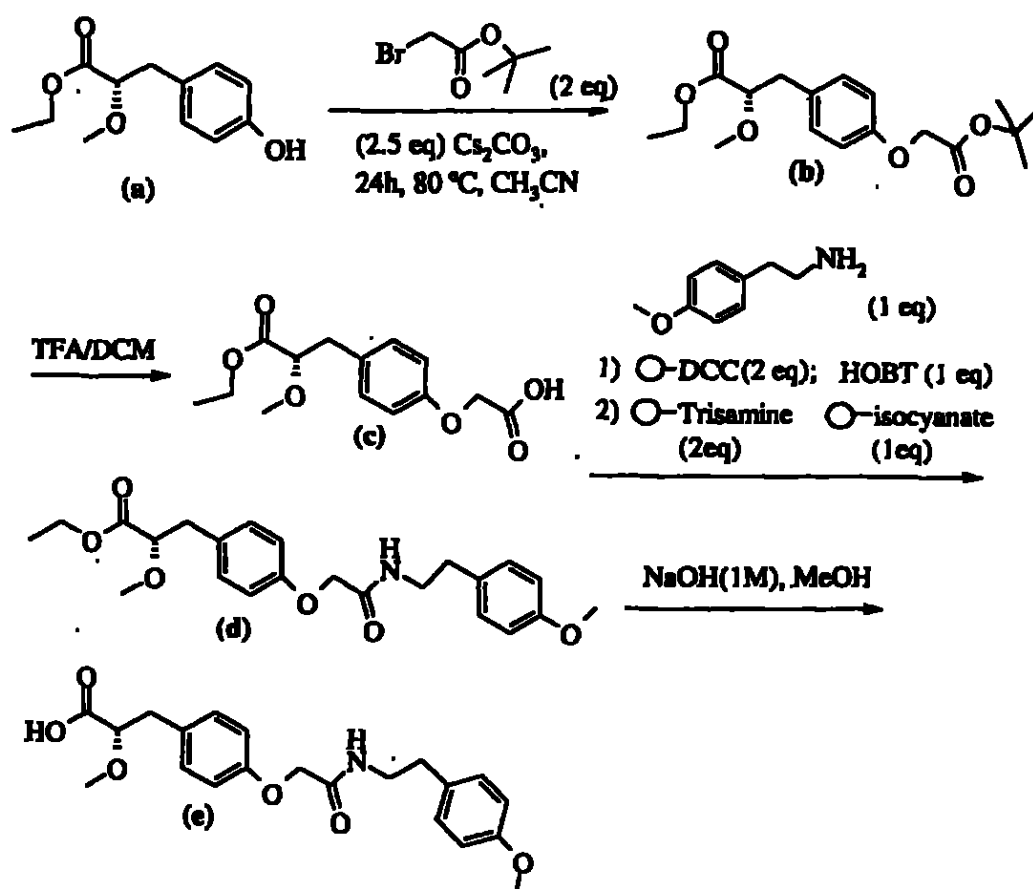
Example 1

(2S)-3-(4-([2-(4-methoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxypropionic acid



38

-29-

Reaction SchemeStep 1: Synthesis of compound (b)

Compound (a) is dissolved in acetonitrile (0.1M) and treated with 2 eq of
 5 2-bromo-2-methyl-propionic tert-butyl ester and 2.5 eq of cesium carbonate. The
 reaction is stirred at 80 °C for about 24 hours, filtered, and concentrated. The crude
 product is purified by silica gel column chromatography (10% ethyl acetate/hexane).

Step 2: Synthesis of compound (c)

Compound (b) obtained from Step 1 is dissolved in trifluoroacetic acid
 10 (TFA) and CH_2Cl_2 (1:1; 0.5M). The reaction is stirred for about 2 hours and
 concentrated. The crude product is used in the next step.

39

-30-

Step 3: Synthesis of compound (d)

Compound (c) obtained from Step 2 is dissolved in dichloromethane (DCM) and treated with 2 eq of PS-carbodiimide and 1 eq of HOBT followed by 1.1 eq of 2-(4-ethoxy-phenyl)-ethylamine. The reaction is stirred at room temperature using orbital stirring for about 10 hours. The supported reagent is filtered and washed twice with DCM. The crude product is dissolved in DCM, and PS-trisamine (2 eq) and PS-isocyanate (1 eq) are added. The reaction is stirred at room temperature for 2 hours under orbital stirring. The supported scavengers are filtered and washed twice with DCM. The solvent is removed, and the crude is used in the hydrolysis step.

5

Step 4: Synthesis of compound (e)

Compound (d) obtained from Step 3 is dissolved in MeOH and treated with 10 eq 1M aqueous NaOH solution. The reaction is stirred at room temperature until the hydrolysis is completed by HPLC analysis. 1M HCl (1M in water) is added (until pH=3), and the solvent is removed under vacuum. The residue is diluted in CH₂Cl₂/H₂O and filtered through a ChemElute cartridge. The eluent is concentrated and purified by HPLC-MS to give the title compound as a white solid. MS (ES) for C₂₁H₂₂NO₆ [M-H]⁺: 386; melting point 97-98°C.

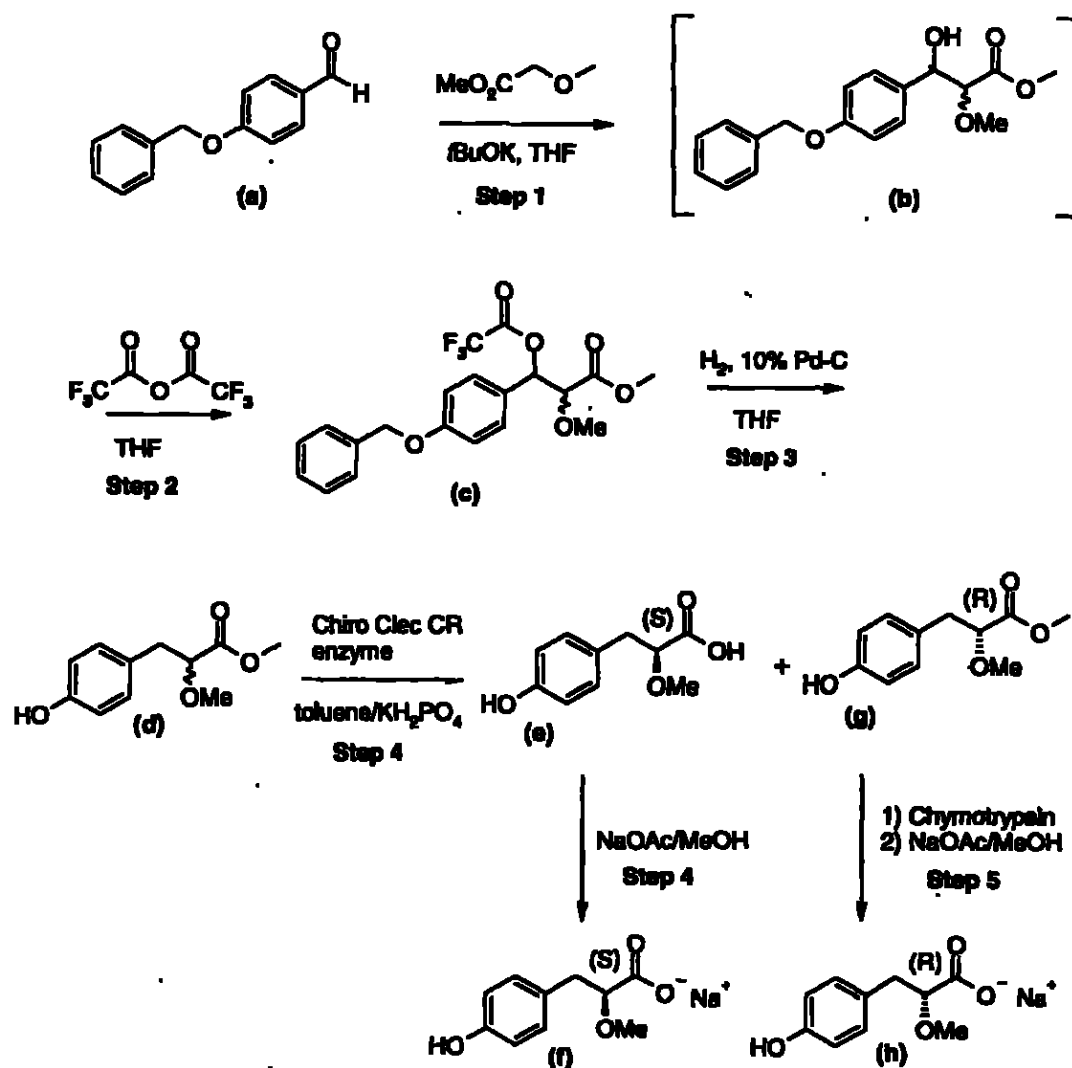
10

15

20

20

-31-

Example 2**(R) and (S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt**

5

Step 1, 2, & 3: Synthesis of compound (d)**(+/-)-3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester****Potassium *tert*-butoxide (1.6 M in tetrahydrofuran, 1163 mL, 1.86 moles)**

- 10 is cooled in a dry ice/acetone bath to -40°C under nitrogen. A mixture of 4-benzyloxybenzaldehyde (358.9 g, 1.69 mole) and methylmethoxy acetate (184.3 mL, 1.86 mole) in tetrahydrofuran (1076 mL) is added over 30 to 60 min. The reaction is stirred at

221
-40 °C for about 1 to 2 h to obtain intermediate (b). To intermediate (b) is added a solution of trifluoroacetic anhydride (710.3 g, 3.38 mole) in tetrahydrofuran (1600 mL) slowly over 25 min, and the reaction allowed to warm no greater than 15 °C. The reaction is stirred overnight to provide compound (c).

- 5 Palladium on carbon (5%, 125.4 g) is suspended in tetrahydrofuran (500 mL). The reaction mixture containing compound (c) (about 4500 mL) is added and rinsed with tetrahydrofuran (1000 mL). The reaction is placed under hydrogen on a Parr shaker at 25 psig at room temperature. The reaction is hydrogenated for 26 h at about 19 – 32 °C. The mixture is filtered over Hyflo Supercel® and the Parr shaker rinsed with
- 10 tetrahydrofuran (2000 mL). The organic solution is concentrated in vacuo to the lowest possible volume. Toluene (2500 mL) is added, and the solution washed carefully with 10% NaHCO₃ (280 g in 2800 mL water). The layers are separated, and the organic phase is washed with water (2800 mL). The organic phase is concentrated *in vacuo* to provide about 271.8 g (76%) of compound (d), (+/-)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic
- 15 acid methyl ester, as an oil.

Step 4: Synthesis of compound (f)

(S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt

- A solution of 0.75 M KH₂PO₄ is adjusted to pH = 7.4 - 7.8 with 5 M NaOH. Chiro CLEC CR enzyme is added with moderate agitation followed by addition
- 20 of compound (d) (10.0 g, 47.6 mmol) in toluene (100 mL). The enzymatic hydrolysis is carried out at room temperature, and 1 M NaOH is added as needed to maintain a pH above 6.5. The hydrolysis is stopped when the concentration of the aqueous layer indicates the conversion is at 35 - 42%, generally within about 4 - 36 h, depending on the activity of the enzyme. (See HPLC conditions below). The enzyme is filtered from the
- 25 solution and rinsed with KH₂PO₄ buffer solution (1 - 2 mL). The organic and aqueous phases are separated. The aqueous portion is adjusted to pH = 1.9 - 2.1 with 4 M HCl while maintaining the temperature at 20 - 25 °C. The aqueous portion is extracted with isopropyl acetate. The layers are separated. The volume of the isopropyl acetate portion is measured, and the concentration of compound (e) is calculated. The isopropyl acetate
- 30 phase is concentrated in vacuo to 70 - 80 mg/mL. The volume is measured, and the moles of compound (e) are calculated prior to crystallization. At room temperature and with moderate agitation, sodium acetate dissolved in methanol (11% wt/vol) is added to the

42 

- isopropyl acetate solution of compound (e) such that a molar ratio of sodium acetate to compound (e) of 1.3 is achieved. Haziness and crystal formation is observed within 5 – 10 min. If not, the solution is seeded with compound (f). When haziness and crystal formation is evident, the agitation speed is slowed and stirring continued for 12 h at room temperature. The crystals are filtered and washed with room temperature isopropyl acetate (15 mL) and dried under vacuum at 45 °C to obtain compound (f) (3.1 – 3.6 g), (S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt. If chiral ee assay indicates ee < 97%, the material is reslurried/recrystallized with 15 volumes of 99% vol/vol solution of isopropanol/water at reflux.
- 10 HPLC conditions: Column: Zorbax RX C-8, 4.6 mm × 25 cm; Mobile Phase: 70% 0.1% H₃PO₄ / 30% Acetonitrile; Flow: 1 ml/min; Wavelength: 230 nm; Temp: ambient; Retention Times: compound (e) = 4.3 - 4.6 min, compound (d) = 9.3 - 9.7 min, isopropyl acetate = 9.9 – 10.3, toluene: approx 50 min.

Step 5: Synthesis of compound (h)

- 15 (R)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt
- The organic layer from the enzymatic hydrolysis (Step 4), containing compound (g), is concentrated to an oil. The concentration of (R)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester contained in the oil is determined to be 0.40 g/g oil by HPLC, and the total amount of substrate is calculated. The oil containing (R)-3-(4-
- 20 hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester (1399 g, 6.65 mol, corrected for concentration) is washed by combining with *tert*-butyl methyl ether (11520 mL, 8.2 vol), water (5120 mL, 3.6 vol) and 0.75 M KH₂PO₄ buffer (2560 mL, 1.8 vol) that has been pH adjusted to 7.5 with 5 N NaOH. The resulting organic layer is then taken into the hydrolysis reaction by adding 0.75 M KH₂PO₄ buffer (11560 mL, 8.3 vol) that has been
- 25 pH adjusted to 7.5 with 5 N NaOH and chymotrypsin (25.6 g, 1.8 wt%). The reaction mixture is then stirred at 20 - 25 °C for 49 h with fast agitation while not allowing any contact between the agitator blade and the flask wall to minimize enzyme destruction. The product solution is filtered over Hyflo Supercel® and the filter aid cake is washed with 0.75 M KH₂PO₄ buffer (1280 mL, 0.9 vol) that has been pH adjusted to 7.5 with 5 N
- 30 NaOH. Additional *tert*-butyl methyl ether (1280 mL, 0.9 vol) is added to the product solution to make the separation between the organic and aqueous phases more distinct. The aqueous phase is separated from the organic phase and then lowered to pH = 2.0 with

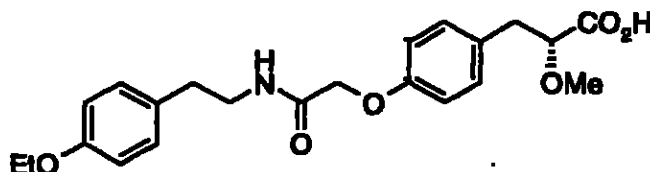
213

-34-

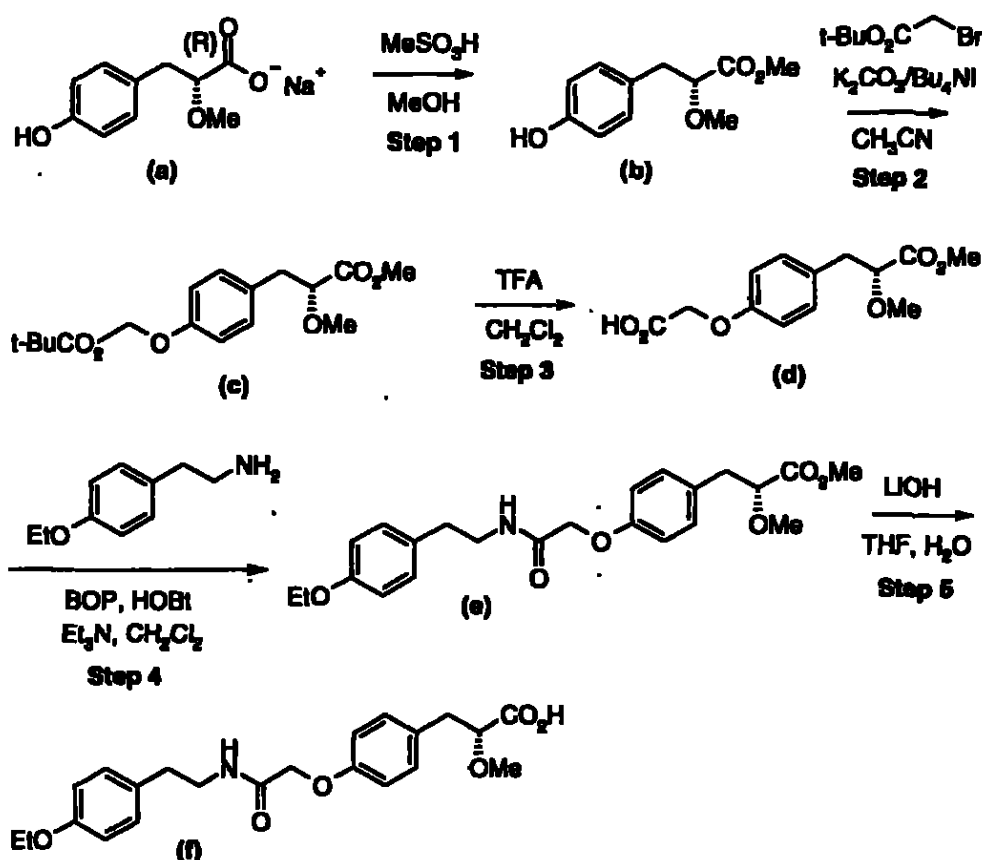
4 N HCl (3000 mL, 2.1 vol). The aqueous portion is filtered over Hyflo Supercel® to remove particulate matter from the enzyme and the filter aid cake washed with 0.75 M KH_2PO_4 buffer (1280 mL, 0.9 vol) that has been pH adjusted to 7.5 with 5 N NaOH. The product is extracted from the aqueous portion with isopropyl acetate (46800 mL, 33.4 vol) and the volume of isopropyl acetate is then concentrated to 4.65 vol (6500 mL) via vacuum distillation (45 °C/25" Hg). A mixture of sodium acetate (258.5 g, 3.1 mol) in methanol (2176 mL, 1.6 vol) is added to the product solution over 15 min at 20 - 25 °C. The cloudy solution is seeded with compound (h), stirred at 20 - 25 °C for 9 - 10 h and filtered. The solid is washed with isopropyl acetate (1280 mL, 0.9 vol), collected and dried in a vacuum oven at 45 °C overnight to provide compound (h) (521.69 g), (*R*)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt, as a white solid with ee = 97.8%.

Example 3

(*R*)- 3-(4-([2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid



Reaction Scheme



5

Step 1: Synthesis of compound (b)

(R)-3-(4-Hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester

Compound (a), (R)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt, (Example 2, Step 5) (5.00 g, 22.9 mmol) is dissolved in methanol (125 mL) and treated with methanesulfonic acid (7.44 mL, 114.6 mmol). The reaction is stirred at room temperature for 1 h. The reaction is concentrated *in vacuo* and the resulting residue taken up in diethyl ether. The organic portion is washed with water (2x) and saturated NaHCO_3 solution, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to yield 4.00 g (83%) of an off-white solid. The material is used without further purification. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, $J = 2.2, 6.4$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 2.2, 6.4$ Hz, 2H), 5.38 (bd s, 1H), 3.95 (dd, $J = 5.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (m, 2H); MS (electrospray), 209.2 (ES-).

JP

Step 2: Synthesis of compound (c)

(*R*)-3-(4-*tert*-Butoxycarbonylmethoxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester

- Compound (b) (5.4 g, 25.69 mmol), obtained from Step 1, is dissolved in acetonitrile (50 mL) and treated with *tert*-butyl bromoacetate (5.01 g, 25.69 mmol),
5 K₂CO₃ (7.10 g, 51.37 mmol) and tetrabutylammonium iodide (0.95 g, 2.57 mmol) and heated to 70 °C while rapidly stirring for 3 h. The reaction is filtered, rinsed with acetonitrile, and concentrated *in vacuo*. The resulting residue is taken up in ethyl acetate and washed sequentially with water, saturated NaHCO₃ solution, water, and brine. The organic phase is dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 8.5 g, which
10 is used without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Step 3: Synthesis of compound (d)

(*R*)-3-(4-Carboxymethoxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester

- 15 Compound (c) (8.5 g, 26.20 mmol), obtained from Step 2, is dissolved in dichloromethane (190 mL)/trifluoroacetic acid (45 mL) and stirred at room temperature for 4 h. The reaction is concentrated *in vacuo*, and the resulting residue is dissolved in ethyl acetate. The organic phase is washed with water (3×). The product is extracted into saturated NaHCO₃ solution (3×). The layers are separated, and the aqueous portion is
20 carefully acidified with 5 N HCl to about pH 3 – 4. The aqueous is extracted with ethyl acetate (3×), making sure the pH of the aqueous layer is still around 3 – 4 and adding more 5 N HCl if necessary. The combined organic portions are dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to yield 6.75 g (96%) of a white solid, which is used without further purification. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.5 (bd s, 1H), 7.15 (d, *J* =
25 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.94 (dd, *J* = 5.3, 7.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.96 (m, 2H); MS (electrospray), 267.2 (ES⁻).

4b 9/6

Step 4: Synthesis of compound (e)

(R)- 3-(4-([2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid methyl ester

Method 1: Compound (d) (6.4 g, 23.85 mmol), obtained from Step 3, is dissolved in dichloromethane (150 mL) and treated with benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP) (15.83 g, 35.78 mmol), hydroxybenzotriazole (4.84 g, 35.78 mmol), and triethylamine (6.66 mL, 47.71 mmol). The reaction is cooled in an ice bath and 2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (4.34 g, 26.24 mmol) is added. The ice bath is removed, and the mixture is stirred at room temperature for about 18 h. The reaction is diluted with dichloromethane and washed sequentially with water (2x), 1 N HCl (2x), saturated NaHCO₃ solution, and brine. The organic portion is dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 17 g of an orange oil. Purify the crude product by silica gel chromatography by eluting with 1:1 ethyl acetate/hexane to yield 9.0 g (91%) of a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 1.8, 6.6 Hz, 2H), 6.80 (m, 4H), 6.60 (bd s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Method 2: Compound (d) (1.0 eq) is dissolved in ethyl acetate under nitrogen. 1,1'-Carbonyldiimidazole (1.27 eq) is added, and the reaction is stirred at room temperature for 1 h. The reaction is cooled in an ice bath and 2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (1.21 eq) is added slowly. The reaction is allowed to rise to room temperature with stirring overnight. The reaction is washed sequentially with 1 N HCl, saturated NaHCO₃ solution, and water. The organic portion is concentrated *in vacuo*. The resulting residue is redissolved in tetrahydrofuran. The solution is concentrated *in vacuo* to remove ethyl acetate and provide a solid (93%). If necessary, the material is purified as described in Method 1.

47

1/2

Step 5: Synthesis of compound (f)

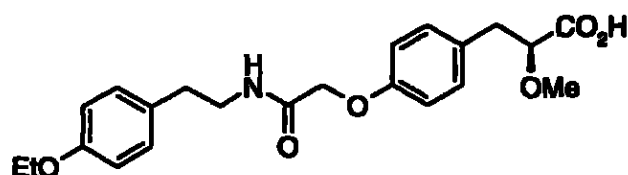
(R)- 3-(4-([2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid

- Compound (e) (14.0 g, 33.70 mmol), obtained from Step 4, is dissolved in tetrahydrofuran (240 mL) and cooled in an ice bath. Lithium hydroxide (1.61 g, 67.39 mmol) in water (95 mL) is added and the reaction allowed to stir at room temperature for about 2 h. The tetrahydrofuran is removed *in vacuo*, diethyl ether is added and the aqueous portion is extracted. The layers are separated, and the aqueous layer is extracted with more diethyl ether. The aqueous layer is separated and carefully acidified with 1 N HCl. The resulting white precipitate is filtered and taken up in dichloromethane. The solution is dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 12.4 g (92%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.66 (bd m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.04 (bd t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 1.7, 6.5 Hz, 2H), 6.81 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). LCMS – 100% purity. Mass ion of 400.6 (ES⁻), and 402.5 (ES⁺).
- ee = 97.8%, retention time = 6.71 min as determined by chiral HPLC under the following conditions: Column: 46 × 15 cm Chiralpak AD-H; Eluent: 50:50:0.1 isopropyl alcohol/heptane/trifluoroacetic acid; Flow: 0.6 mL/min; UV: 270 nm.

yfg

Example 4

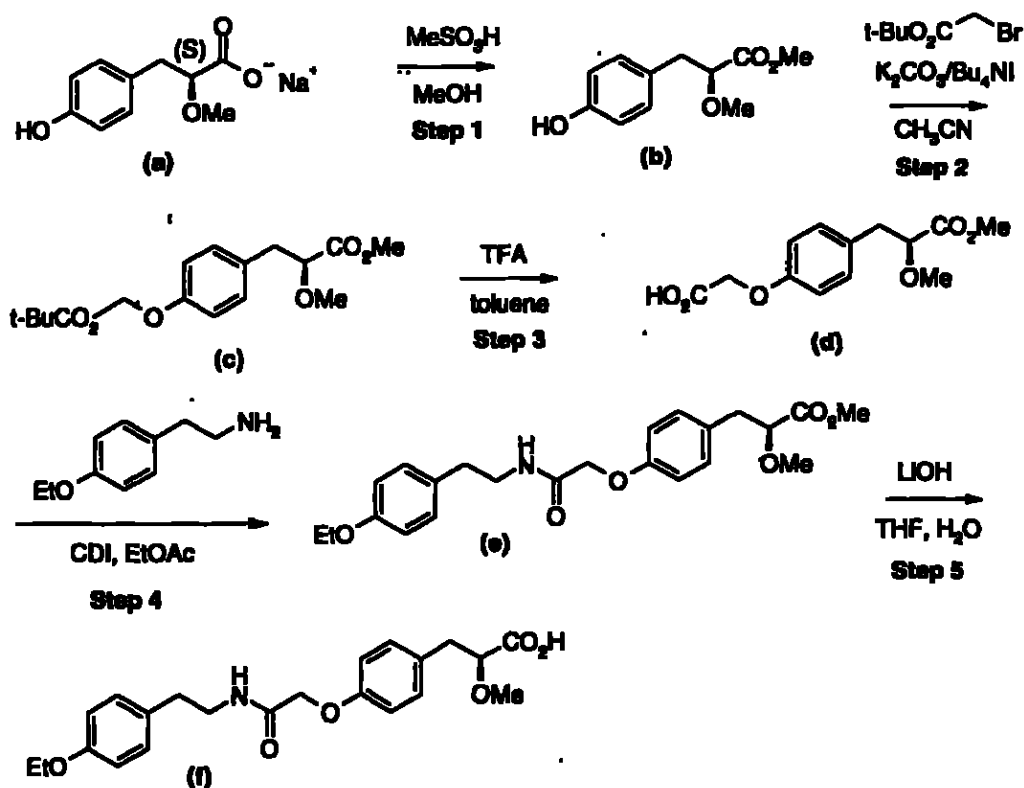
(S)-3-(4-([2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid



5

The title compound is prepared by essentially following the procedures as described in Example 3 from (S)-3-(4-hydroxy-phenyl)-2-methoxy-propionic acid sodium salt. The following modifications are used as shown in reaction scheme below: toluene is used in Step 3 and Method 2 (Example 3, Step 4) is used in Step 4 with 1,1'-carbonyl-

10

Reaction Scheme

289

-40-

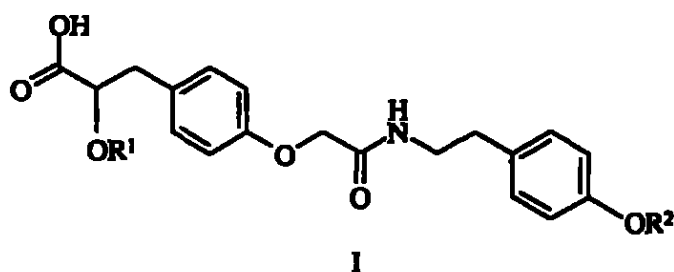
ee = 98.0%, retention time = 5.59 min as determined by chiral HPLC under the following conditions: Column: 46 x 15 cm Chiralpak AD-H; Eluent: 50:50:0.1 isopropyl alcohol/heptane/trifluoroacetic acid; Flow: 0.6 ml/min; UV: 270 nm.

Mass ion of 400.5 (ES-) and 402.4 (ES+); ¹HNMR (CDCl₃) δ 7.17 (d, J=8.6 Hz, 2H),
5 7.04 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.79 (m, 4H), 6.61 (bd m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.55
(q, J=6.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (dd, J=14.2, 4.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=14.2, 6.9 Hz,
1H), 2.76 (t, J= 6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J=6.9 Hz, 3H).



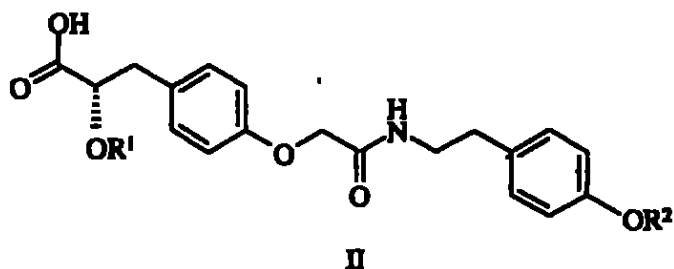
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having a structural formula I,



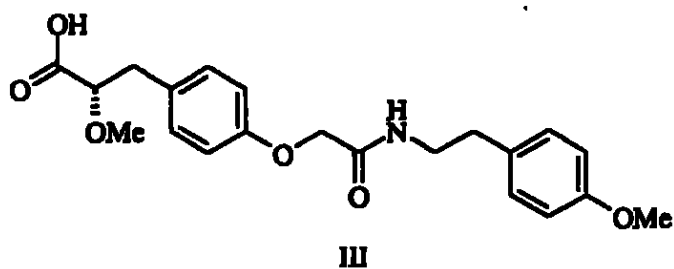
or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, wherein: R¹ and R² are each independently: methyl or ethyl.

2. The compound of Claim 1, wherein the compound having a structural formula II,



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, wherein: R¹ and R² are each independently: methyl or ethyl.

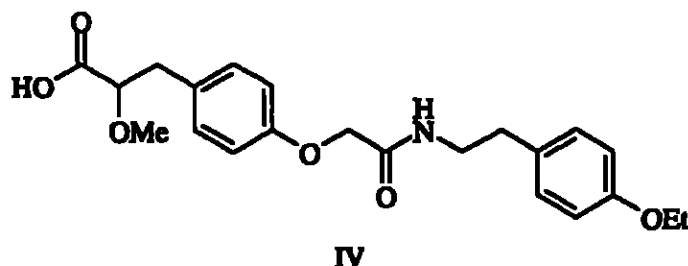
3. The compound of Claim 2, wherein the compound is (2S)-3-(4-([2-(4-methoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid having a structural formula III,



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

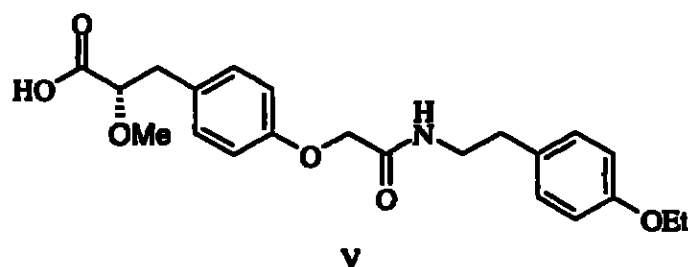
51

4. The compound of Claim 1, wherein the compound is 3-(4-([2-(4-ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid having a structural formula IV,



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

5. The compound of Claim 4, wherein the compound is (S)-3-(4-([2-(4-ethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-methoxy)-phenyl)-2-methoxy-propionic acid having a structural formula V,



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

6. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of Claims 1-5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

7. A pharmaceutical composition comprising:

(1) a compound of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof;

(2) a second therapeutic agent selected from the group consisting of: insulin sensitizers, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, thiazolidinediones, α -

52

-43-

glucosidase inhibitors, insulin secretagogues, insulin, antihyperlipidemic agents, plasma HDL-raising agents, HMG-CoA reductase inhibitors, statins, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, antiobesity compounds, antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins and aspirin; and

5 (3) optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A method of modulating a peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) comprising the step of contacting the receptor with a compound of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.

10

9. The method of Claim 8, wherein the PPAR is an alpha (α)-receptor.

10. The method of Claim 8, wherein the PPAR is a gamma (γ)-receptor.

15

11. The method of Claim 8, wherein the PPAR is a alpha/gamma (α/γ)-receptor.

12. A method for treating a PPAR γ mediated disease or condition in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5.

20

13. A method for treating a PPAR α mediated disease or condition in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5.

25

14. A method for treating a PPAR α/γ mediated disease or condition in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5.

30

53

15. A method for treating disease or condition mediated by a PPAR γ partial agonist in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5.
- 5 16. A method for lowering blood-glucose in a mammal comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5.
- 10 17. A method of treating disease or condition in a mammal selected from the group consisting of hyperglycemia, dyslipidemia, Type II diabetes, Type I diabetes, hypertriglyceridemia, syndrome X, insulin resistance, heart failure, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hypertension, obesity, anorexia bulimia, anorexia nervosa, cardiovascular disease and other diseases where insulin resistance is a component, comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5.
- 15 18. A method of treating diabetes mellitus in a mammal comprising the step of administering to a mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claims 1-5.
- 20 19. A method of treating cardiovascular disease in a mammal comprising the step of administering to a mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 25 20. A method of treating syndrome X in a mammal, comprising the step of administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof.
- 30 21. A method of treating a disease or condition in a mammal selected from the group consisting of hyperglycemia, dyslipidemia, Type II diabetes, Type I diabetes, hypertriglyceridemia, syndrome X, insulin resistance, heart failure, diabetic dyslipidemia, hyperlipidemia, hypercholesteremia, hypertension, obesity, anorexia

SH

bulimia, anorexia nervosa, cardiovascular disease and other diseases where insulin resistance is a component, comprising the step of administering an effective amount of a compound of Claims 1-5; and an effective amount of second therapeutic agent selected from the group consisting of: insulin sensitizers, sulfonylureas, biguanides, meglitinides, 5 thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, insulin secretagogues, insulin, antihyperlipidemic agents, plasma HDL-raising agents, HMG-CoA reductase inhibitors, statins, acyl CoA:cholesterol acyltransferase inhibitors, antiobesity compounds, antihypercholesterolemic agents, fibrates, vitamins and aspirin.

10 22. Use of a compound of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of a condition modulated by a PPAR.

15 23. Use of a compound of Claims 1-5, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US2004/038232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C 25/20 A61K 31/192 A61P 3/10

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

B. FIELD SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation or 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NO 03/051821 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; ALSTERMARK LINDSTEDT, EVA-LOTT) 26 June 2003 (2003-06-26) page 3, line 25 - line 27; claims; example 2	1-23
A	US 6 294 580 B1 (WILLSON TIMOTHY MARK ET AL) 25 September 2001 (2001-09-25) column 2, line 16 - line 31 column 91, line 50 - column 94, line 53; claims; examples	1-23

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "X" document disclosing the prior art of the art which is not
prior art to the invention
- "E" earlier document but published on or after the international
filing date
- "L" document which may have priority or priority claim(s) as
against the invention (to establish the submission date of another
invention or other special reasons (see justification))
- "U" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or
other practice
- "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
used to understand the principle or theory underlying the
invention

"C" document of prior art relevant to the claimed invention
cannot be classified novel or cannot be distinguished by
involving an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of prior art relevant to the claimed invention
cannot be classified as having an inventive step when the
document is combined with one or more other such docu-
ments, such combination being obvious to a person skilled
in the art

"A" document not covered by the above stated category

Date of the actual completion of the international search

7 April 2005

Date of making of the international search report

14/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, 8001 Postfach 2
NL - 2000 HV Noordwijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Telex 31 001 0000
Fax (+31-70) 340-2076

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/038232

Box I 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 8-21 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 64(a).

Box II 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 impose 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

International Application No.
PCT/US2004/038232

Patent document cited in abstract report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03061821 A	26-06-2003	AU 2002352427 A1	30-06-2003
		AU 2002366316 A1	30-06-2003
		BR 0214986 A	14-12-2004
		BR 0214988 A	14-12-2004
		CA 2469302 A1	26-06-2003
		CA 2470491 A1	26-06-2003
		EP 1458672 A1	22-09-2004
		EP 1458673 A1	22-09-2004
		WO 03061821 A1	26-06-2003
		WO 03061822 A1	26-06-2003
		HU 0402022 A2	28-01-2005
		HU 0402133 A2	28-02-2005
US 6294580 B1	25-09-2001	AT 205486 T	15-09-2001
		AU 717699 B2	30-03-2000
		AU 2093597 A	16-09-1997
		BG 102792 A	31-08-1999
		BR 9707786 A	27-07-1999
		DE 69706658 D1	18-10-2001
		DE 69706658 T2	20-06-2002
		DK 888317 T3	21-01-2002
		EA 1403 B1	26-02-2001
		EE 9800288 A	15-02-1999
		EP 0888317 A1	07-01-1999
		HK 1016369 A1	15-02-2002
		HU 0004845 A2	28-06-2001
		IL 125796 A	14-06-2001
		JP 3255930 B2	12-02-2002
		JP 2000607216 T	13-06-2000
		NO 983940 A	27-10-1998
		NZ 331381 A	23-06-2000
		PL 328871 A1	01-03-1999
		SI 888317 T1	30-04-2002
		SK 116398 A3	13-04-1999
		AP 780 A	22-11-1999
		CA 2247443 A1	04-09-1997
		CN 1218460 A ,C	02-06-1999
		CY 2319 A	14-11-2003
		CZ 9802750 A3	13-01-1999
		WO 9731907 A1	04-09-1997
		ES 2163125 T3	16-01-2002
		HR 970110 A1	30-04-1998
		ID 15985 A	21-08-1997
		QA 10843 A	14-08-2001
		PT 888317 T	28-03-2002
		TR 9801707 T2	21-12-1998
		ZA 9701645 A	10-12-1997

58
GA

**MODULADORES DEL RECEPTOR ACTIVADO POR EL PROLIFERADOR
SELECTIVO DE PEROXISOMA**

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un compuesto del
modulador del receptor activado por el proliferador selectivo
de peroxisoma (SPPARM), más específicamente a un compuesto
del agonista parcial PPAR-gamma, el cual es útil para el
tratamiento y/o prevención de trastornos modulados por un
10 PPAR.

Antecedentes de la Invención

Los receptores activados por el proliferador de
peroxisoma (PPARs), son elementos de la familia del gen del
15 receptor nuclear, que son activados por ácidos grasos y
metabolitos de ácidos grasos. Los PPARs pertenecen a la
subserie de receptores nucleares que funcionan como
heterodímeros con el receptor de ácido 9-cis retinoico (RXR).
Tres subtipos, los cuales son designados como PPAR α , PPAR γ y
20 PPAR δ , se encuentran en especies que varían desde *Xenopus*
hasta humanos.

El PPAR α es el subtipo principal en el hígado y
tiene análisis facilitado del mecanismo por el cual los
proliferadores de peroxisoma ejercen sus efectos
25 pleiotrópicos. El PPAR α es activado por un número de ácidos

59
60

grasos de cadena media y larga, y está involucrado en la estimulación de la β -oxidación de ácidos grasos. El PPAR γ también está involucrado en la actividad de fibratos y ácidos grasos en roedores y humanos. Los derivados de ácido fibríco
5 tales como clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, bezafibrato y etofibrato, así como también gemfibrozilo, producen una reducción sustancial en triglicéridos del plasma junto con reducción moderada en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y son así
10 usados particularmente para el tratamiento de hipertrigliceridemia.

El PPAR γ es el subtipo principal en el tejido adiposo e involucrado en la activación del programa de diferenciación de adipocitos. El PPAR γ no está involucrado en
15 la estimulación de proliferación de peroxisoma en el hígado. Existen dos isómeros de PPAR γ : PPAR γ 1 y PPAR γ 2, los cuales difieren solamente en que el PPAR γ 2 contiene un adicional de 28 aminoácidos presentes al término amino. Las secuencias de ADN para los receptores PPAR γ se describen en Elbrecht, et
20 al., BBRC 224: 431-437 (1996). Aunque los proliferadores de peroxisoma, que incluyen los fibratos y ácidos grasos, activan la actividad transcripcional de PPAR, solamente se han identificado derivados de prostaglandina G_2 como ligandos naturales para PPAR γ , los cuales también se enlazan a las
25 tiazolidindionas de agentes anti-diabéticos con alta

6/6

afinidad. Las funciones fisiológicas de PPAR α y PPAR γ en metabolismo lípido y carbohidratos, fueron descubiertas una vez que se reconoció que fueron los receptores para los fármacos fibrato y glitazona, respectivamente.

5 Los receptores PPAR α y PPAR γ han sido implicados en diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, obesidad y enfermedades gastrointestinales, tales como enfermedad inflamatoria del intestino y otras enfermedades relacionadas con la inflamación. Tales enfermedades relacionadas con la
10 inflamación incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis y lesión por reperfusión isquémica. Por el contrario, el PPAR δ (también referido como PPAR β y NUC1), no es reportado para ser receptor para alguna clase conocida de
15 moléculas de fármacos, y su papel en la fisiología de mamíferos ha permanecido indefinido. El PPAR δ del gen receptor nuclear humano (hPPAR δ) ha sido clonado a partir de una biblioteca de ADNc de células de osteosarcoma humano y es completamente descrito en A. Schmitt et al., *Molecular*
20 *Endocrinology*, 6:1634-1641 (1992).

La diabetes es una enfermedad en la cual, la habilidad del mamífero para regular los niveles de glucosa en la sangre es deteriorada debido a que el mamífero tiene habilidad reducida para convertir la glucosa a glicógeno para
25 almacenamiento en las células musculares y hepáticas. En la

61
62
63

diabetes Tipo I, esta habilidad reducida para almacenar la glucosa es causada por la producción reducida de insulina. La "Diabetes Tipo II" o "diabetes mellitus no dependiente de la insulina" (NIDDM), es la forma de diabetes, la cual es debida a una resistencia profunda al efecto regulador o estimulante de la insulina en el metabolismo lípido y glucosa en los tejidos principales sensibles a la insulina, músculo, hígado y tejido adiposo. Esta resistencia a la sensibilidad a la insulina resulta en insuficiente activación de la insulina de absorción de glucosa, oxidación y almacenamiento en el músculo e inadecuada represión de la insulina de lipólisis en tejido adiposo y de producción de glucosa y secreción en el hígado. Cuando estas células llegan a ser desensibilizadas de la insulina, el cuerpo intenta compensarlas produciendo niveles anormalmente elevados de insulina y resulta la hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia está asociada con hipertensión y peso corporal elevado. Puesto que la insulina está involucrada en promover la absorción celular de glucosa, aminoácidos y triglicéridos del cuerpo por células sensibles a la insulina, la insensibilidad de la insulina puede resultar en niveles elevados de triglicéridos y LDL (conocido como el colesterol "malo"), los cuales son factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. La constelación de síntomas los cuales incluyen hiperinsulinemia combinada con hipertensión, peso corporal elevado, triglicéridos elevados y

62
83

LDL elevado, se conoce como Síndrome X.

La hiperlipidemia es una condición la cual está caracterizada por un incremento anormal en lípidos del suero, tales como colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Estos lípidos no circulan libremente en solución en plasma, sino están ligados a proteínas y transportados como complejos macromoleculares llamados lipoproteínas. Una forma de hiperlipidemia es hipercolesterolemia, caracterizada por la existencia de niveles elevados de colesterol LDL. El tratamiento inicial para la hipercolesterolemia es a menudo una dieta baja en grasas y colesterol acoplado con ejercicio físico apropiado. La intervención del fármaco es iniciada si las metas para disminuir el LDL no son cubiertas por la dieta y ejercicio solos. Es deseable disminuir niveles elevados de colesterol LDL y niveles incrementados de colesterol HDL. De manera general, se ha encontrado que niveles incrementados de HDL están asociados con el riesgo inferior de enfermedad cardíaca coronaria (CHD). Véase Gordon, et al., *Am. J. Med.*, 62, 707-714 (1977); Stampfer, et al., *N. England J. Med.*, 325, 373- 381 (1991); y Kannel, et al., *Ann. Internal Med.*, 90, 85-91 (1979). Un ejemplo de agente que eleva el HDL es el ácido nicotínico, pero las cantidades necesarias para lograr la elevación de HDL están asociadas con los efectos indeseables, tales como bochornos.

Existen varios tratamientos actualmente disponibles

63
64

51

para tratar diabetes mellitus, pero estos tratamientos todavía permanecen insatisfactorios y tienen limitaciones. Mientras el ejercicio físico y la reducción en la dieta de absorción de calorías mejorarán la condición diabética, la conformidad con este procedimiento puede ser escasa debido a los estilos de vida sedentarios y exceso de consumo de alimentos, en particular, alimentos que contienen grasas elevadas. Por lo tanto, el tratamiento con hipoglicémicos, tales como sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida y acetohexamida) y biguanidas (por ejemplo, fenformina y metformina), es a menudo necesario conforme la enfermedad progresa. Las sulfonilureas estimulan las células β del páncreas para secretar más insulina conforme la enfermedad progresa. Sin embargo, la respuesta de las células β eventualmente falla y el tratamiento con las inyecciones de insulina es necesario. Además, tanto el tratamiento de sulfonilurea como la inyección de insulina tienen el efecto secundario que amenaza la vida de coma hipoglicémico, y de este modo, pacientes que usan estos tratamientos deben controlar cuidadosamente la dosificación.

Se ha establecido bien que el control glicémico mejorado en pacientes con diabetes (Tipo I y Tipo II), está acompañado por complicaciones microvasculares disminuidas (DCCT y UKPDS). Debido a la dificultad en mantener el control glicémico adecuado con el tiempo en pacientes con diabetes

6A
65

Tipo II, el uso de sensibilizadores de insulina en la terapia de diabetes Tipo II está creciendo. Existe también un cuerpo cada vez mayor de evidencia, de que los agonistas PPAR γ , sensibilizadores de insulina, pueden tener beneficios en el
5 Tratamiento de diabetes Tipo II además de sus efectos en el mejoramiento del control glicémico.

En la última década, una clase de compuestos conocidos como tiazolidindiones (TZD), (por ejemplo, Patentes Estadounidenses Nos. 5,089,514; 4,342,771; 4,367,234;
10 4,340,605 y 5,306,726), han emergido como agentes antidiabéticos efectivos que han mostrado incrementar la sensibilidad de tejidos sensibles a la insulina, tales como músculo esquelético, hígado y adiposos, a insulina. La sensibilidad incrementada a insulina preferentemente que la
15 cantidad de insulina en el cuerpo, reduce la probabilidad de coma hipoglucémico. Aunque las tiazolidindiones han mostrado incrementar la sensibilidad a la insulina enlazándose a receptores PPAR γ , éste tratamiento también produce efectos colaterales indeseados tales como aumento de peso y edema,
20 por troglitazona, toxicidad hepática.

La actividad agonista parcial de PPAR γ puede llegar a ser una ventaja distinta, puesto que un número de estudios han mostrado que los agonistas parciales de PPAR γ , que incluyen moduladores PPAR selectivos (SPPARMe), tienen
25 perfiles de efectos colaterales mejorados, comparados con

agonistas completos especialmente como se refiere al aumento de peso y edema. Véase Rocchi S. et al., *Molecular Cell*, 8:737-747 (2001); Berger JP, et al. *Mol Endocrinol* 17:662-676 (2003); Shimaya A, et al., *Metabolism* 49:411-417 (2000);
5 Chakrabarti R, et al., *Diabetes* 52 (Suppl. 1) p601 (Abstract) (2003); Kawai T, et al., *Metabolism*, 48:1102-1107 (1999); y Wulff E, et al., *Diabetes* 52 (Suppl. 1) p 594 (abstract) (2003).

Los compuestos que no son TZD, también han sido
10 reportados como moduladores PPAR. Adams et al. (Documentos NC 97/28115, WO 97/28135 y Patente Estadounidense No. 5,895,051), describen acetilfenoles, los cuales son útiles como compuestos anticobesidad y antidiabéticos. Leibowitz et al. (documento WO 97/28149) describe compuestos los cuales
15 son agonistas PPAR δ y útiles para tratar enfermedades cardiovasculares y condiciones relacionadas. Brooks et al. (documento WO 02/100813), describe compuestos de moduladores PPAR que son útiles para tratar la diabetes Tipo II y otras enfermedades y condiciones mediadas por PPAR. Ferritto Crespo
20 et al. (documento WO 2004/000789), describe compuestos de moduladores PPAR enlazadores de amidas.

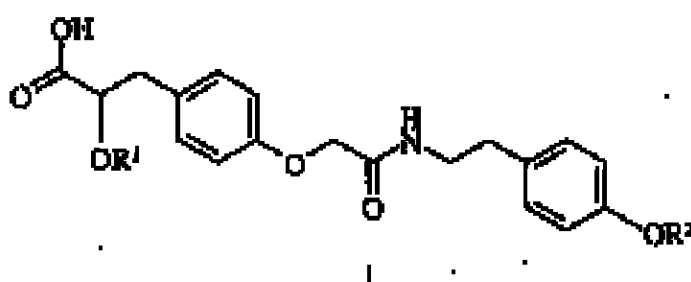
En vista de lo anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos agentes farmacéuticos los cuales modulan a receptores PPAR, para prevenir, tratar y/o
25 aliviar estas enfermedades o condiciones, mientras se

disminuyen uno o más de los efectos colaterales indeseados asociados con los tratamientos actuales.

Sumario de la Invención

5 Una modalidad de la presente invención, es un compuesto del modulador del receptor activado por el proliferador selectivo de peroxisoma (SPPARM), o un compuesto que tiene la actividad agonista parcial de PPAR γ , el cual tiene una fórmula estructural I,

10



15

o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, en donde: R¹ y R² son cada uno independientemente: metilo o etilo.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o
20 condiciones relacionadas con hiperglicemia, dislipidemia, diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia
25 anoréxica, anorexia nerviosa, enfermedades cardiovasculares y

67
b1

otras enfermedades en donde la resistencia a la insulina es un componente.

En una modalidad, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable. Dentro del alcance de esta invención también se incluye una composición farmacéutica que contiene un agente terapéutico adicional, así como también un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

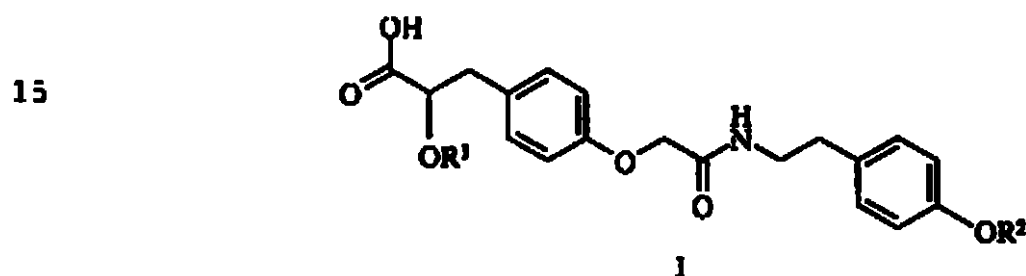
En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para modular un PPAR, poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, y una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente invención se dirigen a agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisoma (PPAR). Los compuestos de la presente invención están relacionados más específicamente con compuestos del modulador del receptor activado del proliferador selectivo de peroxisoma (SPPARM), o un compuesto que tiene la actividad

agonista parcial de PPAR γ , el cual es útil para el tratamiento y/o prevención de trastornos modulados por un PPAR, tal como diabetes Tipo II, hiperglicemia, dislipidemia, diabetes Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia anoréxica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades relacionadas.

Una modalidad de la presente invención es un compuesto del modulador del receptor activado del proliferador selectivo de peroxisoma (SPPARM), o un compuesto que tiene la actividad agonista parcial de PPAR γ , la cual tiene una fórmula estructural I,

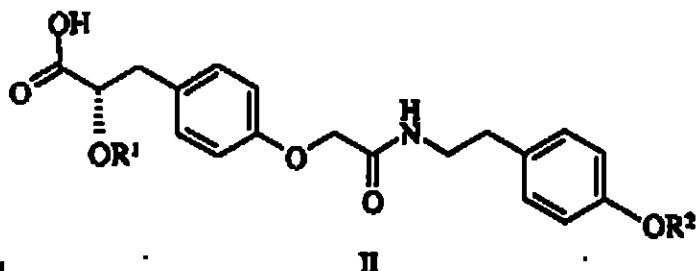


o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, en donde:

R¹ y R² son cada uno independientemente: metilo o etilo.

Una modalidad preferida de la presente invención es un compuesto que tiene una fórmula estructural II;

69

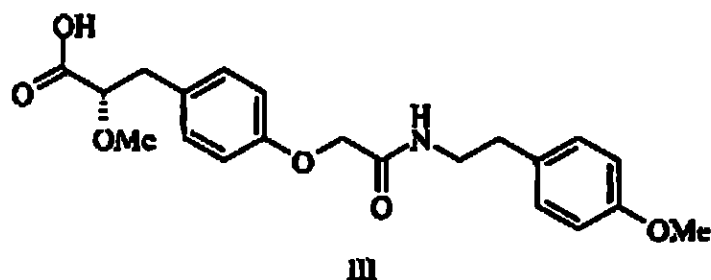


5

o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable, en donde: R¹ y R² son cada uno independientemente: metilo o etilo.

Otra modalidad preferida de la presente invención es un compuesto de ácido (2S)-3-(4-([2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoyl]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico, que tiene una fórmula estructural III,

10

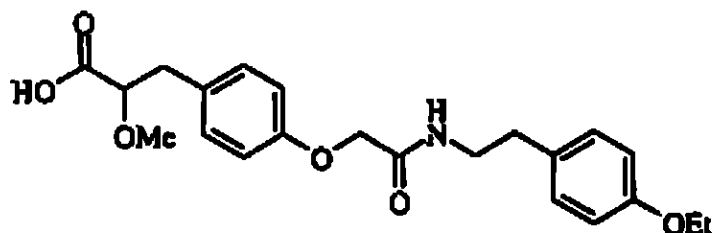


o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

Una modalidad más preferida de la presente invención, es un compuesto de ácido 3-(4-([2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoyl]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico que tiene una fórmula estructural IV,

25

22/1

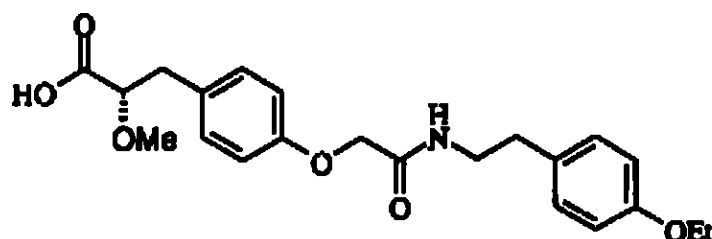


IV

5

o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

Aún una modalidad más preferida de la presente invención, es un compuesto de ácido (S)-3-(4-([2-(4-etoxi-
10 fenil)-etilcarbamoil]-metoxi}-fenil)-2-metoxi-propiónico que tiene una fórmula estructural V,



V

15

También abarcada por la presente invención está una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente
20 invención o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

También abarcada por la presente invención está una composición farmacéutica que comprende:

(1) un compuesto de la presente invención, o una
25 sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo,

farmacéuticamente aceptable;

(2) un segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste de: sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de la insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan el HDL del plasma, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, estatinas, inhibidores de acil CoA:aciltransferasa de colesterol, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina; y

(3) opcionalmente un portador farmacéuticamente adecuado.

También abarcada por la presente invención está un método para modular un receptor activado del proliferador de peroxisoma (PPAR), que comprende la etapa de poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

También abarcado por la presente invención está el método como se menciona anteriormente, en donde el PPAR es un receptor alfa (α).

También abarcado por la presente invención está el método como se menciona anteriormente, en donde el PPAR es un receptor gamma (γ).

También abarcado por la presente invención está el

72
23

método como se menciona anteriormente, en donde el PPAR es un receptor alfa/gamma (α/γ).

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o condición mediada por PPAR- γ en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o condición mediada por PPAR- α en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o condición mediada por PPAR- α/γ en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o condición mediada por un agonista parcial PPAR- γ en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para disminuir la glucosa en la sangre en un mamífero, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva

23
2H

de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o condición en un mamífero, seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, dislipidemia, diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia anoréxica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades, en donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir diabetes mellitus en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir enfermedad cardiovascular en un mamífero, que comprende la etapa de administrar a un mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

También abarcado por la presente invención, está un

74
75
76

método para tratar y/o prevenir el síndrome X en un mamífero, que comprende la etapa de administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

También abarcado por la presente invención está un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o condición en un mamífero, seleccionada del grupo que consiste de hiperglicemia, dislipidemia, diabetes Tipo II, diabetes Tipo 1, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia anoréxica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades, en donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención; y una cantidad efectiva de un segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de: sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de la insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan el HDL del plasma, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, estatinas, inhibidores de acil CoA:aciltransferasa de colesterol, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos,

75
26

vitaminas y aspirina.

También abarcado por la presente invención está el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición modulada por un PPAR.

También abarcado por la presente invención está el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de diabetes.

Los términos usados para describir la presente invención tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo.

El término "halo" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "ingrediente activo", significa los compuestos descritos de manera genérica por la Fórmula I, así como también las sales, solvatos y profármacos de tales compuestos.

El término "farmacéuticamente aceptable", significa que los portadores, diluyentes, excipientes y sales, deben ser compatibles con los otros ingredientes de la composición, y no perjudicar al recipiente del mismo. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son preparadas por procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes

bien conocidos y fácilmente disponibles.

"Prevenir", se refiere a reducir la probabilidad de que el recipiente incurrirá o desarrollará cualquiera de las condiciones patológicas descritas en este documento.

5 "Tratar", se refiere a mediar una enfermedad o condición, y prevenir o mitigar su progreso adicional o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad o condición.

"Cantidad farmacéuticamente efectiva", significa tal cantidad de un compuesto de la presente invención, o de
10 su sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o mamífero. Tal cantidad puede ser administrada profilácticamente a un paciente que se piensa es susceptible a desarrollar una enfermedad o condición. Tal cantidad cuando
15 se administra profilácticamente a un paciente, puede también ser efectiva para prevenir o disminuir la severidad de la condición mediada. Tal cantidad está propuesta para incluir una cantidad, la cual es suficiente para modular un receptor PPAR tal como PPAR α , PPAR γ o PPAR δ/γ , para mediar una
20 enfermedad o condición. Las condiciones mediadas por los receptores PPAR incluyen, por ejemplo, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, Síndrome X, obesidad y enfermedad gastrointestinal. Las condiciones adicionales asociadas con la modulación de un receptor PPAR incluyen, condiciones
25 relacionadas con la inflamación, las cuales incluyen por

77
26

ejemplo, IBD (enfermedad inflamatoria del intestino), artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Crohn y lesión por reperfusión isquémica (apoplejía e infarto al miocárdio)

5 Un "mamífero" es un animal individual que es un elemento de la clase taxonómica Mamífero. La clase de mamífero incluye humanos, monos, chimpancés, gorilas, vacas, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones, ratas y similares.

10 La administración a un humano es más preferida. Un humano a quien los compuestos y composiciones de la presente invención son administrados, tienen una enfermedad o condición en la cual, los niveles de control de glucosa en la sangre no son adecuadamente controlados sin intervención
15 médica, pero en donde la insulina endógena está presente en la sangre del humano. La diabetes mellitus no dependiente de la insulina (NIDDM), es una enfermedad o condición crónica, caracterizada por la presencia de insulina en la sangre, aún a niveles arriba de los normales, pero, de resistencia o
20 carencia de sensibilidad a la acción de la insulina en los tejidos.

 Aquellos expertos en la técnica reconocerán que los estereocentros existen en compuestos de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención incluye
25 todos los estereoisómeros e isómeros geométricos posibles de

28
2/1

los compuestos actualmente reivindicados que incluyen, compuestos racémicos y los isómeros ópticamente activos.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más centro quirales y existen en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto enantiómeros como mezclas de enantiómeros, tales como mezclas racémicas. La resolución del producto final, un intermediario o material de partida puede ser efectuada por cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas las cuales pueden ser separadas por cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos, los cuales pueden ser separados por cristalización y cromatografía de gas-líquida o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero tal como esterificación enzimática; y cromatografía de gas-líquida o líquida en un ambiente quiral, tal como un soporte quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en la presencia de un solvente quiral. Véase también, *Stereochemistry of Carbon Compounds* by E.L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) and *Tables of Resolving Agents* by S. H. Wilen. Se apreciará que en donde el enantiómero deseado es convertido en otra entidad química por uno de los procedimientos de

79
80

separación descritos anteriormente, una etapa adicional se requiere para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los enantiómeros específicos pueden ser sintetizados por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, auxilios, catalizadores o solventes, o convirtiendo el enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de la presente invención tiene más de un sustituyente quiral, puede existir en formas diastereoisoméricas. Los pares diastereoisoméricos pueden ser separados por métodos conocidos por aquellos de habilidades en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada par pueden ser separados como se describe anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables, las cuales pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación restringida acerca de un enlace asimétrico único, por ejemplo, debido a la obstaculización estérica o cadena de anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. La presente invención incluye cada isómero conformacional de compuestos de fórmula I y mezclas de los mismos.

80
81

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma zwitteriónica, y la presente invención incluye cada una de las formas zwitteriónicas de los compuestos de fórmula I y sus mezclas.

5 Ciertos compuestos de la presente invención y sus sales, pueden existir en más de una forma de cristal. Los polimorfos de compuestos de fórmula I, forman parte de la presente invención y pueden ser preparados por cristalización
10 de un compuesto de fórmula I bajo diferentes condiciones, tales como usando diferentes solventes o mezclas diferentes de solventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y varios modos de enfriamiento que varían de enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos pueden también ser obtenidos
15 calentando o fundiendo un compuesto de fórmula I, seguido por gradual o rápido enfriamiento. La presencia de polimorfos puede ser determinada por espectroscopía de RMN por sonda sólida, espectroscopía por IR, calorimetría de exploración diferencial, difracción por rayos X en polvo u otras técnicas
20 disponibles.

Ciertos compuestos de la presente invención y sus sales, pueden existir en más de una forma de cristal, la cual incluye cada forma de cristal y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de la presente invención y sus
25 sales, pueden también existir en la forma de solvatos, por

81
82

ejemplo hidratos, y de este modo, la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

"Sal farmacéuticamente aceptable", se refiere a sales de los compuestos de fórmula I, los cuales son sustancialmente no tóxicos a mamíferos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas, incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico, mineral: una base inorgánica o base orgánica. Tales sales son conocidas como sales de adición de base, respectivamente. Se debe reconocer que el ión contador particular que forma parte de cualquier sal de la presente invención, no es de naturaleza crítica, tan pronto como la sal como un todo, sea farmacéuticamente aceptable y el ión contador no contribuye a calidades indeseadas a la sal como un todo.

En virtud de su porción acidica, un compuesto de la presente invención forma sales con bases farmacéuticamente aceptables. Algunos ejemplos de sales de adición de base incluyen sales metálicas tales como aluminio; sales de metal alcali tales como litio, sodio o potasio; y sales de metal alcalino térreo, tales como calcio, magnesio, amonio o sales de amonio sustituidas. Ejemplos de sales de amonio sustituidas incluyen, por ejemplo, aquellas con alquilaminas inferiores tales como trimetilamina y trietilamina; hidroxialquilaminas tales como 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-

82
67

hidroxiethyl)-amina o tri-(2-hidroxiethyl)-amina;
cicloalquilaminas tales como biciclohexilamina o
dibencilpiperidina, N-bencil- β -fenetilamina,
deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidro-abietilamina,
5 glucamina, metilglucamina de N-piperazina; bases del tipo
piridina tales como piridina, colidina, quinina o quinolina;
y sales de aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

Ejemplos de bases inorgánicas incluyen, sin
limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,
10 carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de
sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato
de calcio y similares.

Compuestos de la presente invención, los cuales son
sustituídos con un grupo básico, pueden existir como sales
15 con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente
invención incluye tales sales. Ejemplos de tales sales
incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos,
metansulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos,
fumaratos, tartratos [por ejemplo, (+)-tartratos,
20 (-)-tartratos o mezclas de los mismos que incluyen mezclas
racémicas], succinatos, benzoatos y sales como aminoácidos
tales como ácido glutámico. Estas sales pueden ser preparadas
por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Ciertos compuestos de la presente invención y sus
25 sales, pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo

B
84

hidratos, y de este modo la presente invención incluye cada uno de los solvatos y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención, los cuales se enlazan a, y activan el PPAR, disminuyen uno o más de
5 glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos grasos y/o colesterol y sus por lo tanto, útiles para el tratamiento y/o prevención de hiperglicemia, dislipidemia y en particular, diabetes Tipo II, así como también otras enfermedades que incluyen síndrome X, diabetes Tipo I, hipertrigliceridemia,
10 resistencia a la insulina, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, insuficiencia cardíaca, coagulopatía, hipertensión y enfermedades cardiovasculares, especialmente arteriosclerosis. Además, estos compuestos están indicados para ser útiles para la regulación del
15 apetito y absorción de alimentos en sujetos que sufren de trastornos tales como obesidad, bulimia anoréxica y anorexia nerviosa.

Los compuestos y composiciones de la presente invención, son también útiles para tratar trastornos agudos o
20 temporales en la sensibilidad a la insulina, los cuales algunas veces ocurren después de una cirugía, trauma, infarto al miocardio y similares. Los compuestos y composiciones de la presente invención también son útiles para disminuir los niveles de triglicéridos del suero. El nivel elevado de
25 triglicéridos, si es causado por predisposición genética o

por una dieta elevada en grasas, es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardíacas, apoplejía y trastornos y enfermedades del sistema circulatorio. El especialista de habilidad ordinaria sabrá como identificar humanos quienes pueden beneficiarse de la administración de los compuestos y composiciones de la presente invención.

La presente invención además proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de hiperglicemia en un humano o mamífero no humano, el cual comprende administrar una cantidad efectiva, no tóxica, de un compuesto de fórmula I; o una forma tautomérica del mismo y/o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y/o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable a un humano o mamífero no humano hiperglicémico en necesidad del mismo.

Los compuestos de la presente invención son útiles como sustancias terapéuticas en prevenir o tratar el Síndrome X, diabetes mellitus y trastornos y enfermedades endocrinas y cardiovasculares relacionadas en humanos o animales no humanos.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I como se describe anteriormente, para la manufactura de un medicamento para tratar una condición o enfermedad mediada por un agonista parcial PPAR α , PPAR γ , PPAR γ o agonista dual PPAR α/γ en un mamífero.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un

85
86

compuesto de la presente invención, puede ser usada para la preparación de un medicamento útil para tratar el Síndrome X, diabetes, tratar obesidad, disminución de niveles de triglicéridos, elevar el nivel de plasma de lipoproteínas de alta densidad, y para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar arteriosclerosis, y para prevenir o reducir el riesgo de tener un primer o subsecuente evento de enfermedad aterosc'érótica en mamíferos, particularmente en humanos.

Adicionalmente, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos seleccionados de agente antihiperlipidémico, agentes que elevan el HDL del plasma, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de insulina, insulina y similares, pueden ser usados en conjunto, para la preparación de un medicamento útil para los tratamientos descritos anteriormente.

Vantajosamente, las composiciones que contienen el compuesto de la presente invención y sus sales, pueden ser proporcionadas en forma de dosificación unitaria, preferiblemente cada dosificación unitaria contiene desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 mg. Se entiende que la cantidad de los compuestos de la presente invención que serán administrados es determinada por un especialista que considera todas las circunstancias relevantes.

86
87

El síndrome X incluye síndrome pre-diabético de resistencia a la insulina y las complicaciones que resultan del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no dependiente de la insulina, dislipidemia, hiperglicemia, obesidad, coagulopatía, hipertensión y otras complicaciones asociadas con la diabetes. Los métodos y tratamientos mencionados en este documento incluyen los anteriores, y abarcan el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera o alguna combinación de los siguientes: síndrome pre-diabético de resistencia a la insulina, complicaciones que resultan del mismo, resistencia a la insulina, diabetes no dependiente de la insulina o Tipo II, dislipidemia, hiperglicemia, obesidad y las complicaciones asociadas con la diabetes que incluyen, enfermedad cardiovascular, especialmente arteriosclerosis.

Los compuestos de la presente invención pueden ser usados efectivamente solos o en combinación con uno o más agentes activos adicionales, dependiendo de la terapia objetivo deseada. La terapia de combinación incluye la administración de una composición de dosificación farmacéutica única, la cual contiene un compuesto de la presente invención y uno o más agentes activos adicionales, así como también administración de un compuesto de la presente invención y cada agente activo en su propia dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención o el mismo y un secretagogo de la

871
80

insulina, tales como inhibidores de biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, sulfonilureas, insulina o α -glucósidos, pueden ser administrados al paciente en conjunto o en una composición de dosificación oral única, tal como una tableta o cápsula, o cada agente administrado en dosificaciones orales separadas. En donde se usan las dosificaciones separadas, un compuesto de la presente invención y uno o más agentes activos adicionales, pueden ser administrados a esencialmente el mismo tiempo, es decir, concurrentemente o a tiempos separadamente escalonados, es decir, secuencialmente; la terapia de combinación se entiende incluye todos estos regímenes.

Un ejemplo de tratamiento de combinación o prevención de arteriosclerosis, puede involucrar administración de un compuesto de la presente invención o sales del mismo en combinación con uno o más de segundos agentes terapéuticos activos: agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan el HDL del plasma, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas, aspirina, secretagogos de insulina, insulina y similares. Como se notó anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con más de un agente activo adicional.

Otro ejemplo de terapia de combinación puede ser visto en tratamiento de diabetes y trastornos relacionados,

88
89

en donde los compuestos de la presente invención o sales de los mismos, pueden ser efectivamente usados en combinación con un segundo terapéutico activo, tal como sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, otros secretagogos de la insulina, insulina, así como también los agentes activos discutidos anteriormente para tratar arteriosclerosis.

Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos son sensibilizadores de insulina, agonistas PPAR γ , glitazonas, troglitazona, pioglitazona, enclitazona, MCC-555, BRL 49653, biguanidas, metformina, fenformina, insulina, miméticos de la insulina, sulfonilureas, tolbutamina, glipizida, inhibidores de alfa-glucosidasa, acarbosa, agente que disminuye el colesterol, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, otras estatinas, sequestrantes, colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado, alcohol nicotínico, ácido nicotínico: una sal de ácido nicotínico, agonistas PPAR α , derivados de ácido fenofibrico, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, inhibidores de la absorción de colesterol, beta-sitosterol, inhibidores de acil CoA:acetiltransferasa de colesterol, melinamida, probucol, agonistas PPAR δ , compuestos antioesidad, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, sulbitramina, orlistat, inhibidores del

89
90

neuropéptido Y5, agonistas del receptor adrenérgico B₁, e inhibidores transportadores del ácido biliar ileal.

Los compuestos de la presente invención y las sales, solvatos e hidratos de los mismos, farmacéuticamente
5 aceptables, tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o sales, ésteres o profármacos de los mismos, farmacéuticamente aceptables, en
10 combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, portadores, diluyentes, rellenos, agentes saborizantes, endulzantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, agentes humectantes,
15 aglutinantes, agentes desintegradores, material encapsulante y otros adyuvantes convencionales. El excipiente apropiado es dependiente de la ruta de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas típicamente contienen desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 99 por ciento en peso
20 del ingrediente activo, el cual es un compuesto de la presente invención.

Preferiblemente, la formulación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. Una "forma de dosificación unitaria" es una unidad físicamente discreta que contiene una
25 dosis unitaria adecuada para administración en sujetos humano

90
A1

su otros maneras. Por ejemplo, una forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o tableta, o un número de cápsulas o tabletas. Una "dosis unitaria" es una cantidad predeterminada del compuesto activo de la presente invención, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La cantidad del ingrediente activo en una dosis unitaria puede ser variada o ajustada desde aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 1000 miligramos o más, de conformidad con el tratamiento particular involucrado.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención, se selecciona por una de habilidad ordinaria en las artes médicas o veterinarias considerando varios factores tales como sin limitación, las especies, edad, peso, sexo, condición médica del recipiente, la severidad de la condición a ser tratada, la ruta de administración, el nivel de función metabólica y excretoria del recipiente, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y la sal del mismo empleada, y similares.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención son administrados en una dosis diaria única, o la dosis diaria total puede ser administrada en dosis divididas de dos, tres o más veces por día. En donde el suministro es via formas transdérmicas, la administración es continua.

91
PZ

Las rutas adecuadas de administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, administración oral, gotas para los ojos, rectal, transmucosal, tópico e intestinal; suministro
5 parenteral (bolo o infusión), que incluye inyecciones intramuscular, subcutánea, intramedularmente, así como también inyecciones intratecales, intraventricular directas, intravenosa, intraperitoneales, intranasales o intraoculares. Los compuestos de la presente invención pueden también ser
10 administrados en un sistema de suministro de fármaco objetivo, tal como en una liposoma revestida con anticuerpo específico de la célula endotelial.

Para administración oral, los compuestos de la presente invención pueden ser formulados fácilmente
15 combinando los compuestos activos con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten a los compuestos de la presente invención, ser formulados como tabletas, píldoras, polvos, saquillos, gránulos, grageas, cápsulas, líquidos, elixires,
20 tinturas, geles, emulsiones, jarabes, pasta aguada, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral, se pueden obtener combinando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla
25 resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de

92
FB

agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas.

Para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el ingrediente activo puede ser combinado con un portador, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como sin limitación, lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, manitol, sorbitol y similares; junto con, opcionalmente, agentes desintegradores, tales como sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, maíz, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, ácido algínico: o una sal del mismo, tal como alginato de sodio y similares; y, opcionalmente, agentes enlazantes por ejemplo, sin limitación, gelatina, acacia, azúcares naturales, beta-lactosa, endulzantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetil-celulosa, polietilenglicol, ceras y similares; y, opcionalmente, agentes lubricantes por ejemplo, sin limitación, estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico: oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, talco y similares. Cuando una forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un ácido graso.

Las formas sólidas incluyen polvos, tabletas y

43
PH

cápsulas. Un portador sólido puede ser una o más sustancias, las cuales pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, aglutinantes, agentes desintegradores de tabletas y material
5 encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En tabletas, el ingrediente activo es mezclado con un portador que tiene las propiedades de enlace
10 necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado.

Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden ser
15 revestidas con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente enduizante, metilo y propilparabenos como preservativos, un tinte y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.

Los líquidos estériles incluyen suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede ser disuelto o suspendido en un portador farmacéuticamente aceptable, tal como agua estéril, solvente orgánico estéril, o una mezcla de tanto agua estéril como solvente orgánico
20 estéril.

44
GB

El ingrediente activo puede también ser disuelto en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, propilenglicol acuoso. Otras composiciones pueden ser elaboradas dispersando el ingrediente activo finamente dividido en almidón acuoso o
5 solución de carboximetilcelulosa de sodio o en un aceite adecuado.

Los núcleos de grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este propósito, pueden ser usadas las soluciones de azúcar concentrada, las cuales
10 pueden opcionalmente, contener goma arábica, talco, polivinilpirrolidone, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los materiales colorantes o pigmentos, pueden ser agregados a las tabletas o
15 revestimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas, las cuales pueden ser usadas oralmente, incluyen cápsulas duras elaboradas de
20 gelatina, así como también cápsulas selladas, suaves, elaboradas de gelatina y un plastificador, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con el relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes,
25 tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente,

as
fb

estabilizadores. En cápsulas suaves, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden ser agregados
5 estabilizadores.

Todas las formulaciones para administración oral, deben ser en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las composiciones particularmente adecuadas para administración oral son formas de dosificación unitaria,
10 tales como tabletas y cápsulas.

Para administración parenteral, los compuestos de la presente invención o sales de los mismos, pueden ser combinados con medio orgánico o acuoso estéril para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las formulaciones para
15 inyección pueden ser presentadas en forma de dosificación unitaria, tal como en ampollitas o en contenedores de dosis múltiples, con un preservativo agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden
20 contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o agentes dispersantes. Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o
25 dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la

46
67

forma debe ser estéril y debe ser fluida en la extensión que exista jeringabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de manufactura y almacenaje y debe ser preservada contra cualquier contaminación. El portador puede ser un medio de
5 dispersión o solvente que contiene, por ejemplo, agua, preferiblemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o amortiguador de salina fisiológica, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol
10 líquido), propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservativo para prevenir el crecimiento de microorganismos.

15 Las soluciones inyectables preparadas de esta manera, pueden entonces ser administradas intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, o intramuscularmente con administración intramuscular siendo preferida en humanos.

Para administración transmucosa, penetrantes
20 apropiados a la barrera a ser permeada son usados en la formulación. Tales penetrantes son conocidos de manera general en la técnica. Los compuestos activos pueden también ser administrados intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o rocíos.

25 Para administración bucal, las composiciones pueden

97
68

tomar la forma de tabletas o grageas formuladas en una manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso de conformidad con la presente invención, son convenientemente suministrados en la forma de un inhalador en polvo seco, o una presentación en rocío por aerosol de paquetes o nebulizadores presurizados, con el uso de un propulsor estéril, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador, pueden ser formuladas conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, pueden ser manufacturadas en una manera que es conocida por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización.

En la elaboración de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo usualmente será mezclado con un portador, o diluido por un portador, o

48
99

adjuntado dentro de un portador, el cual puede estar en la forma de una cápsula, saquillo, papel u otro contenedor. Cuando el portador sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, sólido liofilizado o pasta, semi-sólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, o puede estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, grageas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o en uno líquido), o ungüento, que contiene por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo.

10 Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados previo a la administración.

Ensayos Biológicos

Ensayo de Enlace por Desplazamiento Competitivo

15 Se realizaron ensayos de enlace usando tecnología de ensayo de proximidad de escintilación (SPA), receptores PPAR y ligandos radioetiquetados correspondientes. El PPAR γ y PPAR α junto con su patrón heterodimérico, el receptor α retinoide X, son cada uno producidos usando un sistema de

20 expresión de baculovirus. Los oligonucleótidos biotinilados que contienen elementos de respuesta PPAR (PPREs), son usados para acoplar los dímeros del receptor correspondiente a perillas de SPA revestidas con estreptavidina silicato de itrio. Los ligandos específicos PPAR γ y PPAR α , son

25 etiquetados con itrio y usados en los ensayos

91
100

correspondientes apropiados. Los valores IC_{50} (concentración del compuesto la cual causa 50% de inhibición) para cada compuesto de competición, son calculados después de la deducción del enlace no específico (medido en la presencia de 10 μ M de ligando no etiquetado). Los compuestos son evaluados usando una curva de respuesta de dosis de 11 puntos con concentraciones que varían desde 0.169 nM hasta 10 μ M. Los valores reportados representan medios de uno a siete experimentos separados.

10

Ensayos de Cotransfección (CTF)

El PPAR γ o PPAR α , son constitutivamente expresados usando plásmidos que contienen el promotor de citomegalovirus. Los plásmidos reporteros para los ensayos de CTF de PPAR γ , contienen PPRES de los siguientes genes: oxidasa de acil CoA (AOX); apolipoproteína A1 (ApoA1); lipasa de lipoproteína (LPL); o hidratasa de enoil-CoA/deshidrogenasa de 3-hidroxiacil-CoA (HD) más el promotor de cinasa timidina (TK) corriente arriba del ADNc reportero de luciferasa. También se usó un sistema quimérico de galactosidasa bacteriana (GAL4) de PPAR γ . Para PPAR α , un sistema quimérico GAL4 es el ensayo de CTF estándar realizado. Todos los ensayos se hicieron en células CV-1. Los compuestos son probados en dilución de log completo, desde 0.1 nM hasta 10 μ M por duplicado. El porcentaje de eficacia

15

20

25

100
101

se determina con relación a las moléculas de referencia con el valor de eficacia que refleje la cantidad más grande de actividad agonista lograda en el ensayo CTF para cada compuesto. Los valores de concentración efectiva de la media (EC₅₀), son determinados por ajuste de ordenador en una curva de respuesta de concentración. Un valor EC₅₀ no es calculado si la eficacia para el compuesto es <20%. Los valores reportados representan medios de dos a nueve experimentos separados.

10

Ensayos de Reclutamiento de Co-factor

Un sistema de ensayo de manífero-2-híbrido en el formato CTF se hizo en células CV-1. Se usaron los siguientes plásmidos: un vector de expresión de manífero que codifica una fusión del dominio de enlace de ADN GAL4 con el dominio de enlace al ligando PPARγ; un vector de expresión de manífero que codifica una fusión del dominio de transactivación VP16 con el dominio de interacción del receptor nuclear de los co-activadores respectivos: proteína de enlace CREB (CBP), coactivador-1 gamma del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PGC-1), cointegrador-2 de la señal de activación (ASC-2), complejo de proteína activada-receptor de la hormona de la tiroides (TRAP220), y el péptido C33; y un plásmido reportero (sitica de enlace GAL4 multimerizados/promotor TK mínimo que acciona

25

101
102

un ADNc de luciferasa). Las células son transfectadas en formato de lotes y tratadas con compuestos (dilución de log completo desde 0.1 nM hasta 10 μ M) o vehículo por 24 horas. Subsecuentemente, las células son sometidas a lisis y se
 5 medida la actividad de luciferasa. La actividad de luciferasa sirve como el punto final para la interacción entre el co-activador y el receptor. Los datos son presentados como % de eficacia con relación a un agonista completo PPAR γ y representan medios $\pm$ partir de cuatro a seis experimentos
 10 separados.

Evaluación de Niveles de Glucosa, Triglicéridos y Hematocritos y Aumento de Peso Corporal en Ratones Diabéticos

Ratones diabéticos macho de cinco semanas de edad (db/db) (Harlan Laboratories, Indianápolis, IN), son alojados en jaulas de plástico (n=6/jaula; el tamaño de jaula es aproximadamente 10x20x8" (25.4x50.8x20.32 centímetros) de lecho con fragmentos de álamos) con libre acceso al agua (sistema Sipper- agua de uso doméstico) y alimento (Purina
 15 5008). Después de dos semanas de aclimatación, los animales (7 semanas de edad), son sangrados al día 0 a 1000-1200h (luz en 0600h) y asignados a grupos de tratamiento (n= 5 ó 6), basados en valores de partida de glucosa. Los tratamientos únicamente de compuesto o vehículo, son administrados
 20 diariamente por alimentación forzada oral a aproximadamente

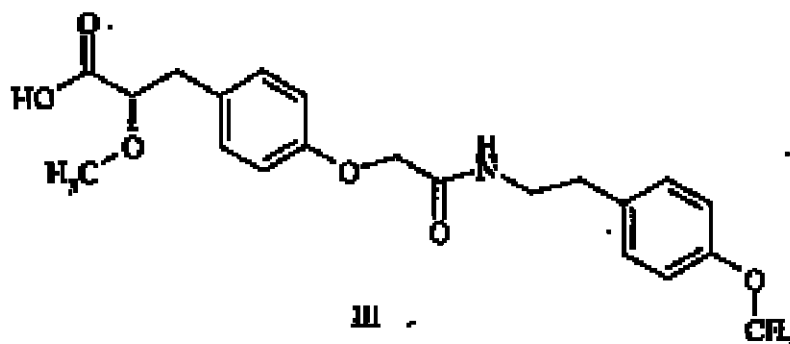
102
103

0730h. Los pesos corporales son medidos al comienzo (día 0) y al término (día 7 o día 14) de los estudios. La sangre es colectada en tubos heparinizados de la cola de animales no ayunados dos a tres horas después de la última dosis.

5 Entonces se determinan los niveles de hematocritos, glucosa y triglicéridos. Los valores reportados para los niveles de glucosa y triglicéridos, representan el % de normalización comparado con los valores de las crías flacas de la misma

10 camada establecidos a 100% o normalización de glucosa calculada basada en un nivel de glucosa normal de 250 mg/gl. La significancia estadística entre grupos experimentales es valorada usando una prueba de t-Students de dos lados.

Las siguientes tablas muestran los datos in vitro para el compuesto de la presente invención, ácido (2S)-3-(4-
15 {2-(4-metoxifenil)-etilcarbamoyl}-metoxifenil)-2-metoxipropiónico que tiene una fórmula estructural III,



103
104

Tabla 1: Ensayos de Enlace y CTF

IC ₅₀ (α)	IC ₅₀ (γ)	Efic. (α)	EC ₅₀ (α)	Efic. (γ)	EC ₅₀ (γ)
113	52	43	1305	60	1893

Tabla 2: Ensayos de Reclutamiento de Cofactor

5	Efic. CBF	EC ₅₀ CBF	Efic. PGC1	EC ₅₀ PGC1	Efic. TRAP220	EC ₅₀ TRAP220	Efic. ASC2	EC ₅₀ ASC2	Efic. C33	EC ₅₀ C33
	15	1917	24	2065	7	Efic. < 20	15	1378	13	3010

Tabla 3: Ensayos de Elemento de Respuesta

10	Efic. Gla4	EC ₅₀ Gla4	Efic. BD	EC ₅₀ BD	Efic. LPL	EC ₅₀ LPL
	30	1977	54	1136	86	1419

IC₅₀ y EC₅₀ en nM; CTF (Efic.) en % de eficacia).

Como se mostró en las tablas anteriores, el
15 compuesto de fórmula III es sorprendentemente un agonista
parcial PPARγ de alta afinidad con actividad PPARα. Como se
observa en la Tabla 1, este compuesto se enlaza a PPARγ con
alta afinidad (IC₅₀ = 52 nM) y a PPARα con afinidad
relativamente inferior (IC₅₀ = 113). El compuesto de fórmula
20 III tiene actividad agonista parcial de PPARγ como se
demostró en los ensayos de reclutamiento de cofactor y
cotransfección. Como se observa en las Tablas 1 y 3, la
eficacia de PPARγ (% de eficacia comparado con un agonista
completamente PPARγ expuesto a 100%), lograda con este
25 compuesto, varía desde 30 hasta 86%. Además, la capacidad de

104
105

este compuesto para reclutar cofactores específicos a PPAR γ ,
varía desde 7 hasta 24% comparado con un agonista
completamente PPAR γ (establecido a 100% de reclutamiento:
Tabla 2), haciendo así el compuesto de fórmula II, un
5 agonista parcial PPAR γ . El compuesto también demuestra
actividad agonista PPAR α como se muestra en la tabla 1 (43%
de eficacia, 1350 nM de EC₅₀).

Para ganar una comprensión de la eficacia anti-
diabética y el perfil de efectos colaterales del compuesto de
10 fórmula II, ratones diabéticos (db/db) son administrados de
un compuesto de fórmula III a 1, 3, 10 y 30 mg/kg/día
diariamente por 14 días por alimentación forzada oral. Los
niveles de glucosa del plasma y hematocritos junto con peso
corporal, son medidos antes de comenzar el estudio (día 0) y
15 al final del estudio (día 14). El compuesto de fórmula III
exhibe excelente eficacia anti-diabética que reduce los
niveles de glucosa del plasma a todas las dosis examinadas
(42.7, 63.3, 96.1 y 109.3% de normalización). De manera
sorprendente, una reducción dependiente de la dosis en
20 niveles de hematocritos, indicativa de la expansión del
volumen del plasma, no se observa después de la
administración de un compuesto de fórmula III. Debido a que
la eficacia anti-diabética junto con la responsabilidad de
expansión de volumen del plasma, son características comunes
25 de agonistas completamente PPAR γ [Armstrong and King (2004),

105
106

Mudaliar, et al (2003), Nesto et al, (2004)], nuestros datos sugieren que el compuesto de fórmula II podrá ser una terapia mejorada para el tratamiento de diabetes Tipo 2, comparado con los agonistas PPAR γ actualmente comercializados.

La siguiente tabla muestra los resultados in vitro para el compuesto de la presente invención, ácido (S)-3-(4-([2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoyl]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico que tiene una fórmula estructural V,

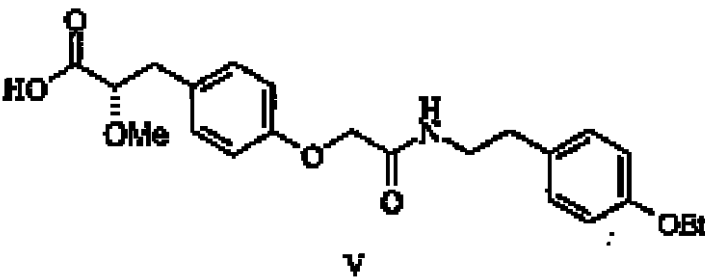


Tabla 1: Ensayos de Ealace y CTF

IC ₅₀ (α)	IC ₅₀ (γ)	Efic. (α)	EC ₅₀ (α)	Efic. (γ)	EC ₅₀ (γ)
360	30	39	1814	60	1012

Tabla 2: Ensayos de Reclutamiento de Cofactor

Efic. CBP	EC ₅₀ CBP	Efic. PGC1	EC ₅₀ PGC1	Efic. TRAP220	EC ₅₀ TRAP220	Efic. ASC2	EC ₅₀ ASC2	Efic. C33	EC ₅₀ C33
18	2639	24	2597	16	3063	33	2868	43	2893

Tabla 3: Ensayos de Elemento de Respuesta

Efic. Glu4	EC ₅₀ Glu4	Efic. HD	EC ₅₀ HD	Efic. LPL	EC ₅₀ LPL	Efic. ApoA1	EC ₅₀ ApoA1
39	1907	50	1042	80	466	39	325

IC₅₀ y EC₅₀ en nM; CTF (Efic.) en % de eficacia).

107
106

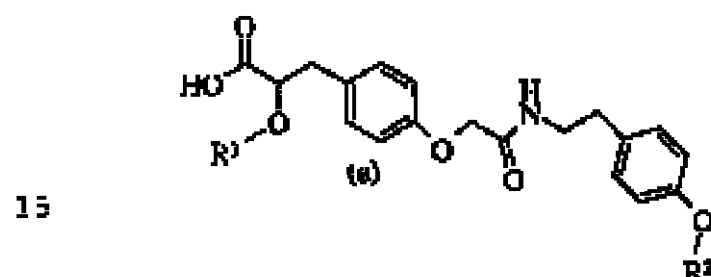
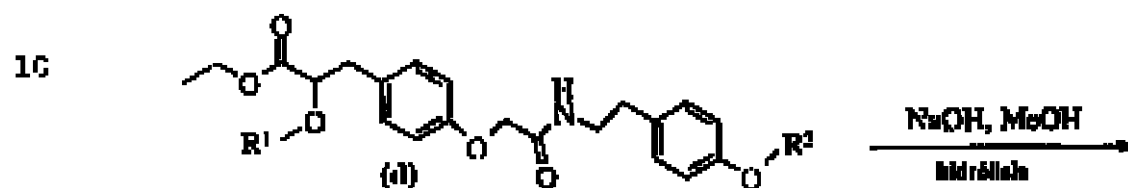
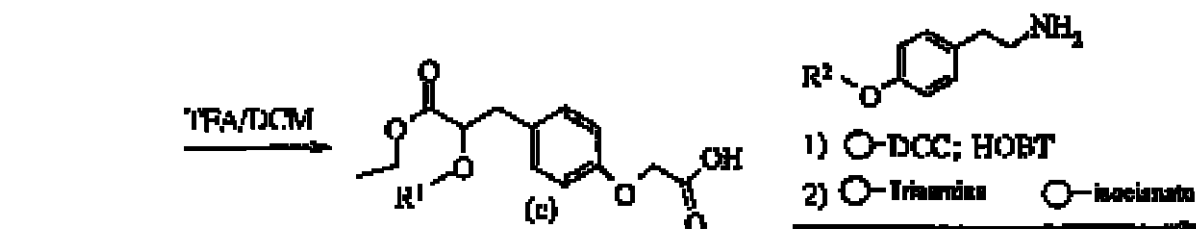
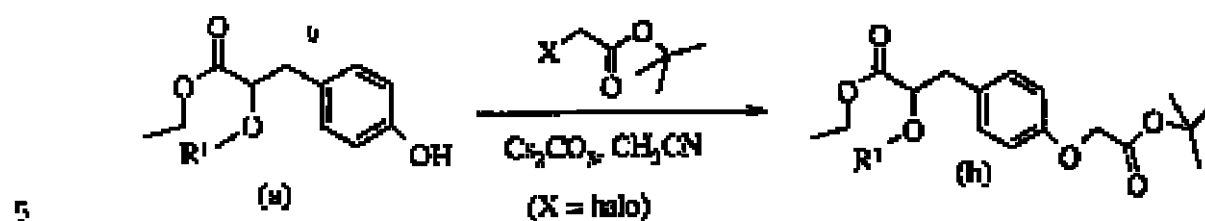
Como se muestra en las tablas anteriores, el compuesto de fórmula V es sorprendentemente un agonista parcial PPAR γ de alta afinidad con actividad PPAR α . Como se observa en la Tabla 1, este compuesto se enlaza a PPAR γ con alta afinidad (IC_{50} = 30 nM) y a PPAR α con afinidad relativamente inferior (IC_{50} = 360). El compuesto de fórmula V tiene actividad agonista parcial PPAR γ como se demuestra en los ensayos de reclutamiento de co-factor y co-transfección. Como se observa en las Tablas 1 y 3, la eficacia PPAR γ (% de eficacia comparado con un agonista completamente PPAR γ establecido a 100%), lograda con este compuesto varía desde 39 hasta 80%. Además, la capacidad de este compuesto para reclutar co-factores específicos a PPAR γ , varía desde 16 hasta 43% comparado con un agonista completamente PPAR γ (establecido a 100% de reclutamiento: Tabla 2), haciendo de este modo el compuesto de fórmula V, un agonista parcial PPAR γ . El compuesto también demuestra actividad agonista PPAR α como se muestra en la tabla 1 (30% de eficacia, 1914 nM de EC_{50}).

Para ganar una comprensión de la eficacia anti-diabética y el perfil de efectos colaterales del compuesto de fórmula V, ratones diabéticos (db/db) y sus crías flacas de la misma camada (db?/+), son administrados con un compuesto de fórmula V a 3, 10, 30 y 100 mg/kg/día diariamente por 7 días por alimentación forzada oral. Los niveles de glucosa

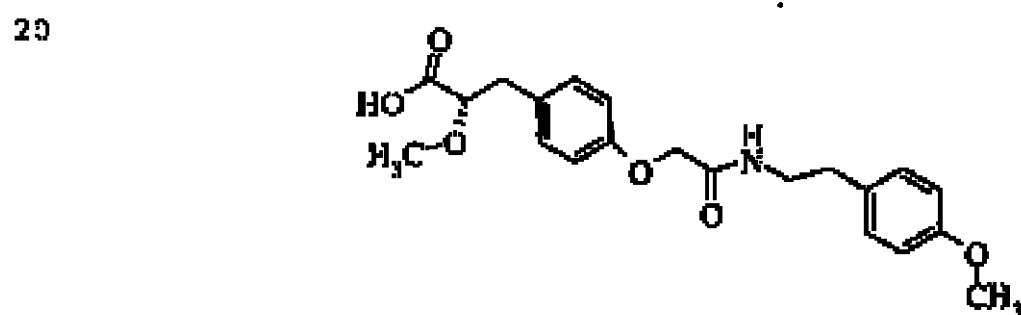
107
108

del plasma y hematocritos junto con peso corporal, son medidos antes de comenzar el estudio (día 0) y al final del estudio (día 7). El compuesto de fórmula V exhibe excelente eficacia anti-diabética que reduce significativamente los niveles de glucosa del plasma y triglicéridos a todas las dosis examinadas (glucosa: 61.2, 87.5, 105.6, 110.3% de normalización; triglicéridos: 108.1, 108.1, 121.1, 130.6% de normalización). De manera inesperada, el tratamiento con el compuesto de fórmula V no muestra cambio estadísticamente significativo en el aumento de peso corporal o niveles de hematocritos en cualquier dosis administrada. Debido a que la eficacia anti-diabética de agonistas completamente PPAR γ se conoce por ser realizada por expansión de volumen de plasma y aumento significativo de peso, los datos en este documento indican que el compuesto de fórmula V podría proporcionar una terapia mejorada para el tratamiento de la diabetes tipo 2, comparada con los agonistas PPAR γ actualmente comercializados o disponibles.

El esquema de reacción mostrado abajo, ilustra de manera general, una ruta sintética para preparar los compuestos de la presente invención. Se proporcionan abajo ejemplos detallados.

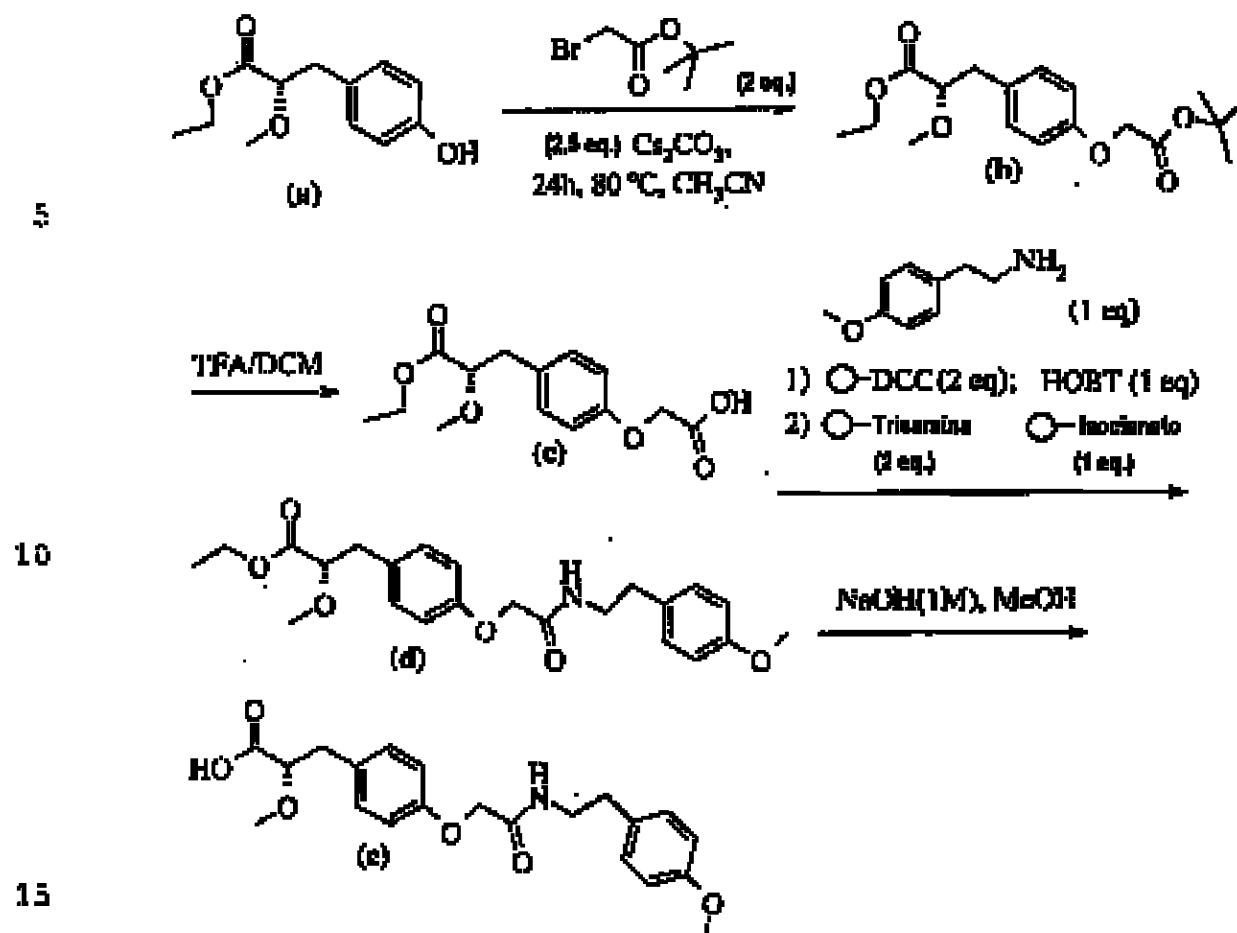
108
109Esquema de Reacción GeneralEjemplo 1

Ácido (2S)-3-(4-([2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico



109
110

Esquema de Reacción



Etapa 1: Síntesis del compuesto (b)

Se disolvió el compuesto (a) en acetonitrilo (0.1M) y se trató con 2 eq. de éster terc-butílico de 2-bromo-2-metil-propiónico y 2.5 eq. de carbonato de cesio. La reacción se agitó a 80°C por aproximadamente 24 horas, se filtró y concentró. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna en: gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexano).

11/10

Etapa 2: Síntesis del compuesto (c)

El compuesto (b) obtenido de la Etapa 1, es disuelto en ácido trifluoroacético (TFA) y CH_2Cl_2 (1:1, 0.5 v). La reacción se agitó por aproximadamente 2 horas y se concentró. El producto crudo se usó en la siguiente etapa.

Etapa 3: Síntesis del compuesto (d)

El compuesto (d) obtenido de la Etapa 2, es disuelto en diclorometano (DCM) y tratado con 2 eq. de PS-carbodiimida y 1 eq. de HOBt seguido por 1.1 eq. de 2-(4-etoxi-fenil)-etilamina. La reacción se agitó a temperatura ambiente usando agitación orbital por aproximadamente 10 horas. El reactivo soportado es filtrado y lavado dos veces con DCM. El producto crudo es disuelto en DCM, y se agregan PS-erisamina (2 eq.) y PS-isocianato (1 eq.). La reacción se agita a temperatura ambiente por 2 horas bajo agitación orbital. Los depuradores soportados son filtrados y lavados dos veces con DCM. El solvente se remueve y lo crudo se usa en la etapa de hidrólisis.

20

Etapa 4: Síntesis del compuesto (e)

El compuesto (d) obtenido de la Etapa (3), es disuelto en MeOH y tratado con 10 eq. de solución acuosa de NaOH 1M. La reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la hidrólisis se completó por análisis de CLAR. Se agregó

25

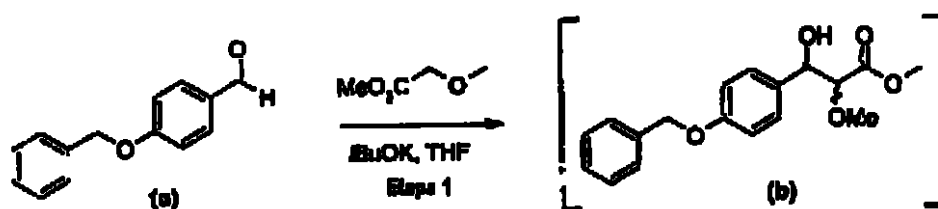
112

HCl 1M (1M en agua) (hasta pH =3), y el solvente se removió bajo vacío. El residuo se diluyó en CH₂Cl₂/H₂O y filtró a través de un cartucho ChemElute. El eluyente es concentrado y purificado por CLAR-EM para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM (FS) para C₂₁H₂₃NO₆ [M-H]⁺: 386; punto de fusión 97-98°C.

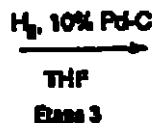
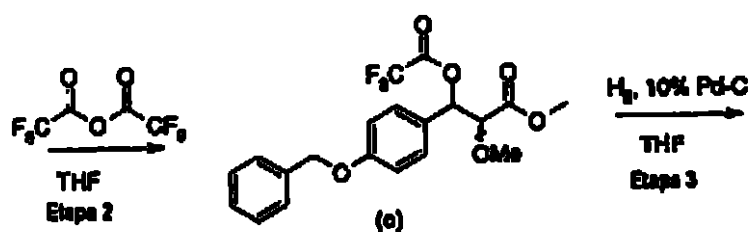
Ejemplo 2

Sal sódica del ácido (R) y (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropiónico

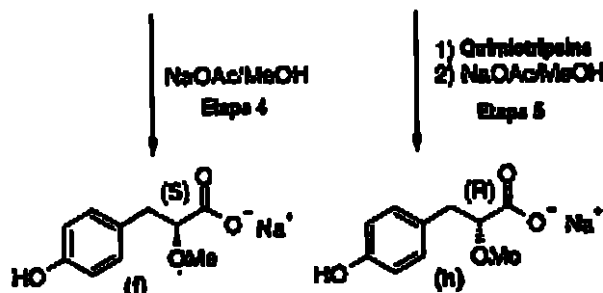
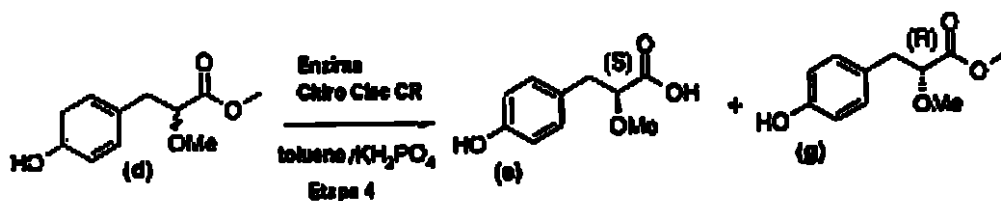
13



15



22



25

13
112Etapas 1, 2 y 3: Síntesis del compuesto (d)

Éster metílico del ácido (+/-)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropiónico

Se enfrió terc-butoxido de potasio (1.6 M en
5 tetrahidrofurano, 1.63 mL, 1.66 moles) en un baño de hielo
seco/acetona a -40°C bajo nitrógeno. Se agregó una mezcla de
4-benciloxibenzaldehído (358.6 g, 1.69 mole) y se agregó
acetato de metilmetoxi (184.3 mL, 1.86 mole) en
tetrahidrofurano (1076 mL) durante 30 a 60 minutos. La
10 reacción se agitó a -40°C por aproximadamente 1 a 2 horas
para obtener un intermediario (b). Al intermediario (b) se
agregó una solución de anhídrido trifluoroacético (710.3 g,
3.38 mole) en tetrahidrofurano (1600 mL) lentamente durante
25 minutos, y la reacción se dejó calentar a no más de 15°C.
15 La reacción se agitó durante la noche para proporcionar el
compuesto (c).

Se suspendió paladio en carbono (5%, 125.4 g) en
tetrahidrofurano (500 mL). La mezcla de reacción que contiene
el compuesto (c) (aproximadamente 4500 mL) se agrega y
20 enjuaga con tetrahidrofurano (1000 mL). La reacción se coloca
bajo hidrógeno en un sacudidor Parr a 25 psig a temperatura
ambiente. La reacción es hidrogenada por 26 horas a
aproximadamente 19 - 32°C. La mezcla se filtra sobre Hyflo
Supercel® y el sacudidor Parr se enjuaga con tetrahidrofurano
25 (2000 mL). La solución orgánica se concentra in vacuo al

14/13

volumen más bajo posible. Se agrega tolueno (2500 mL), y la solución se lava cuidadosamente con NaHCO_3 al 10% (290 g en 2900 mL de agua). Las capas se separan, y la fase orgánica se lava con agua (2800 mL). La fase orgánica se concentra in vacuo para proporcionar aproximadamente 271.8 g (76%) del compuesto (d), éster metílico del ácido (+/-)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-propiónico, como un aceite.

Etapas 4: Síntesis del compuesto (f)

10 Sal sódica del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-propiónico

Una solución de KH_2PO_4 0.75 M, es ajustada a pH = 7.4-7.8 con 5 M de NaOH. La enzima Chiro CLEC CR es agregada con agitación moderada seguida por adición del compuesto (d) 15 (10.0 g, 47.6 mmol) en tolueno (100 mL). La hidrólisis enzimática se lleva a cabo a temperatura ambiente y se agrega NaOH 1M como sea necesario, para mantener un pH arriba de 6.5. La hidrólisis es detenida cuando la concentración de la capa acuosa indica que la conversión es a 32-42%, 20 generalmente dentro de aproximadamente 4-36 horas, dependiendo de la actividad de la enzima. (Véase condiciones de CLAR abajo). La enzima es filtrada de la solución y enjuagada con solución amortiguadora de KH_2PO_4 (1-2 mL). Las fases orgánica y acuosa son separadas. La porción acuosa es 25 ajustada a pH = 1.9-2.1 con HCl 4M mientras se mantiene la

114/15

temperatura a 20-25°C. La solución acuosa se extrae con acetato de isopropilo. Las capas se separan. El volumen de la porción de acetato de isopropilo se mide, y se calcula la concentración del compuesto (e). La fase de acetato de isopropilo es concentrada in vacuo a 70-90 mg/ml. El volumen se mide, y las moles del compuesto (e) son calculadas previo a la cristalización. A temperatura ambiente y con agitación moderada, acetato de sodio disuelto en metanol (11% en peso/volumen), se agrega a la solución de acetato de isopropilo del compuesto (e), de manera tal que se logra una relación molar de acetato de sodio al compuesto (e) de 1.3. La formación de cristal y brumosidad se observa dentro de 5-10 minutos. Si no, la solución es sembrada con el compuesto (f). Cuando la brumosidad y la formación de cristal es evidente, la velocidad de agitación es disminuida y la agitación se continúa por 12 horas a temperatura ambiente. Los cristales son filtrados y lavados con acetato de isopropilo a temperatura ambiente (15 mL) y secados bajo vacío a 45°C, para obtener el compuesto (f) (3.1-3.6 g), sal sódica del ácido (S)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-propiónico. Si el ensayo quiral se indica es < 97%, el material es resuspendido/recristalizado con 15 volúmenes de 99% de vol/vol de solución de isopropanol/agua a reflujo.

Condiciones de CLAR: Columna: Zorbax RX C-8, 4.6 mm x 25 cm;
Fase Móvil: H₂PCl al 70% 0.1%/Acetonitrilo al 30%; Flujo: 1

115
116

ml/min; Longitud de onda: 230 nm; Temp: ambiente; Tiempos de Retención: compuesto (e) = 4.3-4.6 min, compuesto (d) = 3.3-9.7 min, acetato de isopropilo = 3.9-10.3, tolueno: aprox. 50 minutos.

5

Etapas 5: Síntesis del compuesto (h)

Sal sódica del ácido (R)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-propiónico

La capa orgánica de la hidrólisis enzimática (Etapas 10 4), que contiene el compuesto (g), es concentrada a un aceite. La concentración del éster metílico del ácido (R)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-propiónico contenida en el aceite, se determina por ser 0.40 g/g de aceite por CLAR, y se calcula la cantidad total del sustrato. El aceite que 15 contiene éster metílico del ácido (R)-3-(4-hidroxi-fenil)-2-metoxi-propiónico (1399 g, 6.65 mol, corregido por concentración), es lavado combinándolo con éter terc-butil metílico (11520 mL, 8.2 vol), agua (5120 mL; 3.6 vol) y amortiguador KH_2PO_4 0.75 M (2560 mL, 1.8 vol) que ha sido 20 ajustado de pH a 7.5 con NaOH 5N. La capa orgánica resultante es entonces tomada en la reacción de hidrólisis agregando amortiguador de KH_2PO_4 0.75M (11560 mL, 8.3 vol.) que ha sido ajustado a pH 7.5 con NaOH 5N y quimiotripsina (25.6 g, 1.8% en peso). La mezcla de reacción es entonces agitada a 20-25°C 25 por 49 horas con agitación rápida, mientras no se permite

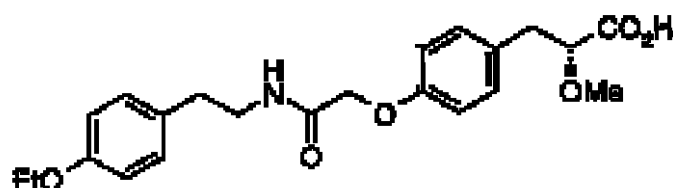
112
116

algún contacto entre la cuchilla agitadora y la pared del
matraz, para minimizar la destrucción de la enzima. La
solución del producto se filtra sobre Hyflo Supercel® y la
pasta auxiliar de filtro se lava con amortiguador KH_2PO_4 0.75M
5 (1280 mL, 0.9 vol), que ha sido ajustado de pH a 7.5 con NaOH
5N. Se agrega éter terc-butil metílico adicional (1280 mL,
0.9 vol) a la solución del producto para hacer la separación
entre las fases acuosas y orgánicas más distintas. La fase
acuosa se separa de la fase orgánica y después se disminuye a
10 pH = 2.0, con HCl 4N (3000 mL, 2.1 vol). La porción acuosa se
filtra sobre Hyflo Supercel® para remover la materia
particulada de la enzima y la pasta auxiliar de filtro se
lava con amortiguador KH_2PO_4 0.75M (1280 mL, 0.9 vol) que ha
sido ajustado de pH a 7.5 con NaOH 5N. El producto se extrae
15 de la porción acuosa con acetato de isopropilo (46800 mL,
33.4 vol) y el volumen de acetato de isopropilo es entonces
concentrado a 4.65 vol (6500 mL) vía destilación a vacío
(45°C/25" de Hg). Una mezcla de acetato de sodio (258.5 g,
3.1 mol) en metanol (2176 mL; 1.6 vol), se agrega a la
20 solución del producto durante 15 minutos a 20-25°C. La
solución turbia es sembrada con el compuesto (h), agitada a
20-25°C por 9-10 horas y filtrada. El sólido se lava con
acetato de isopropilo (1280 mL, 0.9 vol), se colecta y seca
en un horno a vacío a 45°C durante la noche, para
25 proporcionar el compuesto (h) (521.69 g), sal sódica del

ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropiónico, como un sólido blanco con ee = 97.8%.

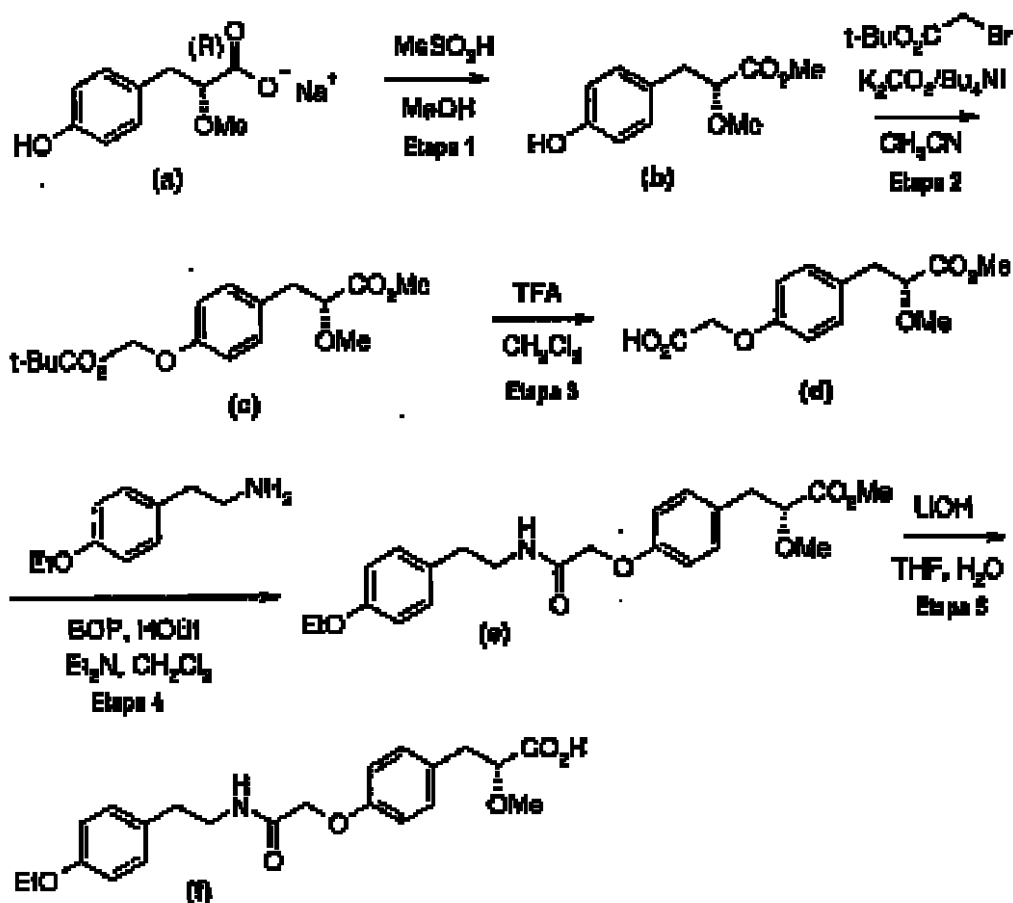
Ejemplo 3

5 Ácido (R)-3-(4-([2-(4-etoxifenil)-etilcarbamoil]-metoxi)-fenil)-2-metoxipropiónico



10

Esquema de Reacción



118/19

Etapas 1: Síntesis de compuesto (b)Éster metílico del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropiónico

El compuesto (a), sal sódica del ácido (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxipropiónico, (Ejemplo 2, Etapa 5= (5.00 g, 22.9 mmol), es disuelto en metanol (125 mL) y tratado con ácido metansulfónico (7.44 mL, 114.6 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción se concentra in vacuo y el residuo resultante se recupera en éter dietílico. La porción orgánica se lava con agua (2x) y solución saturada de NaHCO_3 , se seca (Na_2SO_4), filtra y concentra in vacuo para dar 4.00 g (83%) de un sólido blanquecino. El material es usado sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (dd, $J = 2.2, 6.4$ Hz, 2H), 6.72 (dd, $J = 2.2, 6.4$ Hz, 2H), 5.38 (bd s, 1H), 3.95 (dd, $J = 5.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.95 (m, 2H); EM (electro-roción), 209.2 (ES-).

Etapas 2: Síntesis del compuesto (c)Éster metílico del ácido (R)-3-(4-terc-butoxicarbonilmetoxifenil)-2-metoxipropiónico

El compuesto (b) (5.4 g, 25.69 mmol), obtenido de la Etapa 1, es disuelto en acetonitrilo (50 mL) y tratado con bromoacetato de terc-butilo (5.01 g, 25.69 mmol), K_2CO_3 (7.10 g, 51.37 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.95 g, 2.57

128
119

mmol) y se calentó a 70°C mientras se agitó rápidamente por 3 horas. La reacción es filtrada, enjuagada con acetonitrilo y se concentra in vacuo. El residuo resultante es recuperado en acetato de etilo y lavado secuencialmente con agua, solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y concentra in vacuo para dar 8.5 g, el cual es usado sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

Etapas 3: Síntesis del compuesto (d)

Éster metílico del ácido (R)-3-(4-carboximetoxi-fenil)-2-metoxi-propiónico

El compuesto (c) (8.5 g, 26.20 mmol), obtenido de la Etapa 2, es disuelto en diclorometano (130 mL)/ácido trifluoroacético (45 mL) y se agita a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción es concentrada in vacuo, y el residuo resultante es disuelto en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua (3x). El producto se extrae en solución saturada de NaHCO₃ (3x). Las capas se separan, y la porción acuosa es acidificada cuidadosamente con HCl 5N a aproximadamente pH 3-4. Lo acuoso se extrae con acetato de etilo (3x), asegurando que el pH de la capa acuosa es todavía aproximadamente 3-4 y agregando más HCl 5N si es necesario.

120
124

Las porciones orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas *in vacuo* para dar 6.75 g (96%) de un sólido blanco, el cual es usado sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.5 (bd s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 5.5, 7.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.96 (m, 2H); EM (electro-spray), 267.2 (ES-).

Etapa 4: Síntesis del compuesto (e)

10 Éster metílico del ácido (R)-3-(4-([2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico

Método 1: El compuesto (d) (6.4 g, 23.85 mmol), obtenido de la Etapa 3, es disuelto en diclorometano (150 mL) y tratado con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-
15 iloxitris(dimetilamino)fosfónico (BOP) (15.83 g, 35.78 mmol), hidroxibenzotriazol (4.84 g, 35.78 mmol), y trietilamina (6.66 mL, 47.71 mmol). La reacción es enfriada en un baño helado y se agrega 2-(4-metoxifenil)etilamina (4.34 g, 26.24 mmol). Se remueve el baño helado y la mezcla se agita a
20 temperatura ambiente por aproximadamente 18 horas. La reacción se diluye con diclorometano y se lava secuencialmente con agua (2x), HCl 1N (2x), solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. La porción orgánica es secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada *in vacuo* para dar 17 g de un aceite
25 naranja. El producto crudo se purifica por cromatografía en

122
121

gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para dar 9.0 g (91%) de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 1.9, 6.6$ Hz, 2H), 6.80 (m, 4H), 6.60 (bd s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

Método 2: El compuesto (d) (1.0 eq.) es disuelto en acetato de etilo bajo nitrógeno. Se agrega 1,1'-
 10 carbonildíimidazol (1.27 eq.), y la reacción es agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La reacción es enfriada en un baño helado y se agregan lentamente 2-(4-metoxifenil)etilamina (1.21 eq.). La reacción se deja elevar a temperatura ambiente con agitación durante la noche. La
 15 reacción se lava secuencialmente con HCl 1N, solución saturada de NaHCO_3 y agua. La porción orgánica es concentrada in vacuo. El residuo resultante es redisolto en tetrahidrofurano. La solución es concentrada in vacuo para remover acetato de etilo y proporcionar un sólido (93%). Si es necesario, el material es
 20 purificado como se describe en el Método 1.

Etapas 5: Síntesis del compuesto (f)

Ácido (H)-3-(4-([2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbancil]-metoxi)-
 2-fenil)-2-metoxi-propiónico

25 El compuesto (a) (1.40 g, 33.70 mmol), obtenido de

123
122

la Etapa 4, es disuelto en tetrahidrofurano (240 mL) y enfriado en un baño helado. Se agrega hidróxido de litio (1.61 g, 67.39 mmol) en agua (95 mL) y la reacción se deja agitar a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Se remueve el tetrahidrofurano in vacuo, se agrega éter dietílico y la porción acuosa se extrae. Las capas se separan, la capa acuosa se extrae con más éter dietílico. La capa acuosa se separa y acidifica cuidadosamente con HCl 1N. El precipitado blanco resultante se filtra y recupera en diclorometano. La solución se seca (Na_2SO_4), se filtra y concentra in vacuo para dar 12.4 g (92%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 6.81 (m, 4H), 6.66 (bd m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.55 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

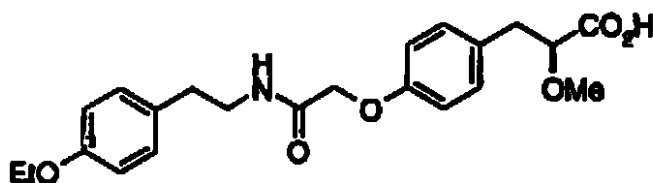
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 8.04 (bd t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 1.7, 6.5$ Hz, 2H), 6.81 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 3.95 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). RMCl- 100% pureza. Ión de masa de 400.6 (ES-), y 402.5 (ES+).

ee = 97.8%, tiempo de retención = 6.71 minutos, como se determina por CLAR quiral bajo las siguientes condiciones:

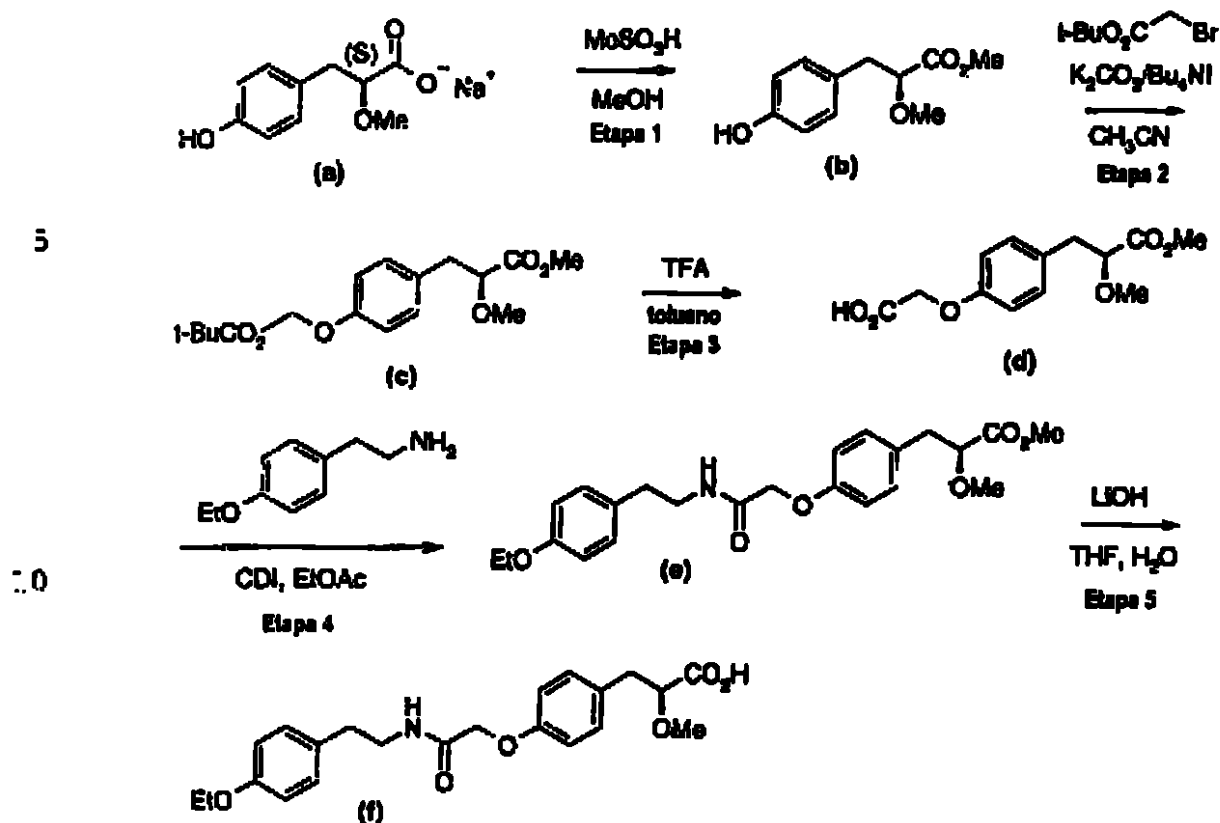
Columna: 46 x 15 cm. Chiralpak AD-H; Eluyente: 50:50:0.1 de alcohol isopropílico/heptano/ácido trifluoroacético; Flujo: 0.6 ml/min; UV:270 nm.

Ejemplo 4

Ácido (S)-3-(4-([2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbanoil]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico



Se preparó el compuesto del título esencialmente siguiendo los procedimientos como se describe en el Ejemplo 3, a partir de sal sódica del ácido (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metoxi-propiónico. Se usaron las siguientes modificaciones como se muestra en el esquema de reacción abajo: se usó tolueno en la Etapa 3 y se usó el Método 2 (Ejemplo 3, Etapa 4) en la Etapa 4 con 1,1'-carbonil-diimidazol en acetato de etilo.

125
124Esquema de Reacción

ee = 98.0%, tiempo de retención = 5.59 minutos, como se determina por CLAR quiral bajo las siguientes condiciones: Columna: 46 x 15 cm Chiralpak AD-H; Eluyente: 50:50:0.1 de alcohol isopropílico/heptano/ácido trifluoroacético; Flujo: 0.6 mL/min; UV: 270 nm.

ión de masa de 400.5 (ES-) y 402.4 (ES+); ^1H RMN (CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.79 (m, 4H), 6.61 (bd m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.55 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (dd, $J=14.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=14.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

A26
125

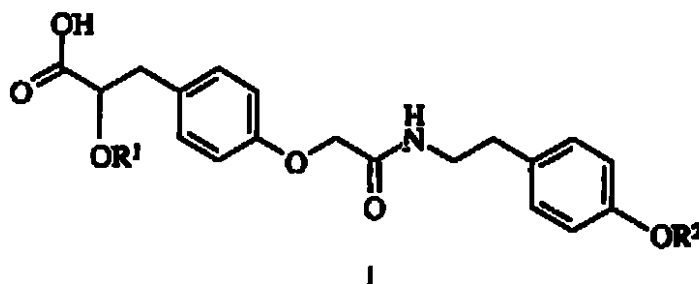
REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

5

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural I,

10

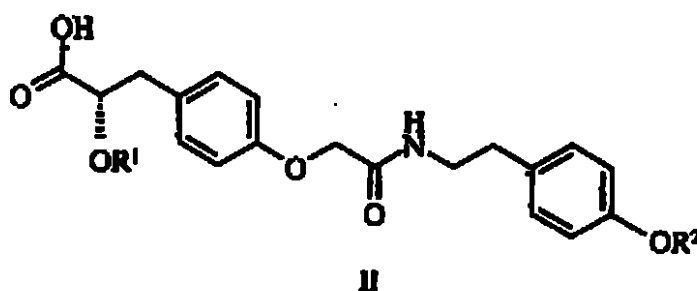


o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque: R¹ y R² son cada uno independientemente: metilo o etilo.

15

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto tiene la fórmula estructural II,

20

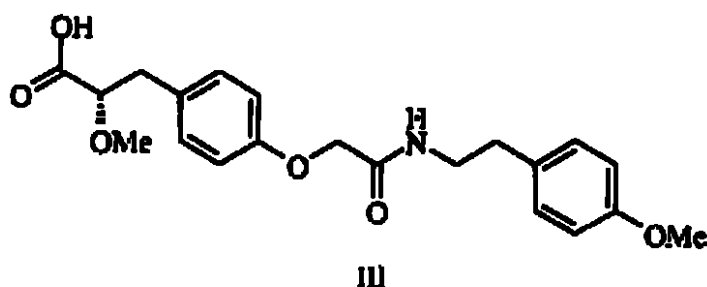


o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable, en donde: R¹ y R² son cada uno independientemente: metilo o etilo.

25

127
126

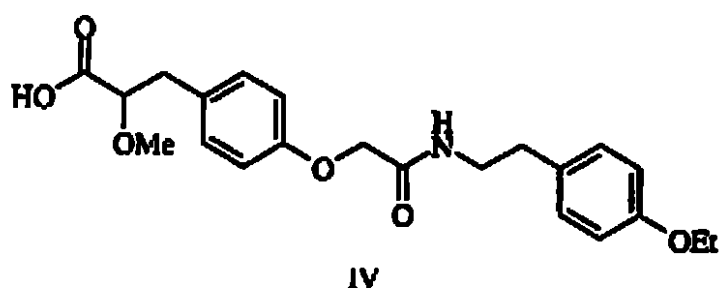
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto es ácido (2S)-3-(4-([2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico que tiene una fórmula estructural III,



10 o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es ácido 3-(4-([2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metoxi)-fenil)-2-metoxi-propiónico que tiene una fórmula estructural IV,

15



20

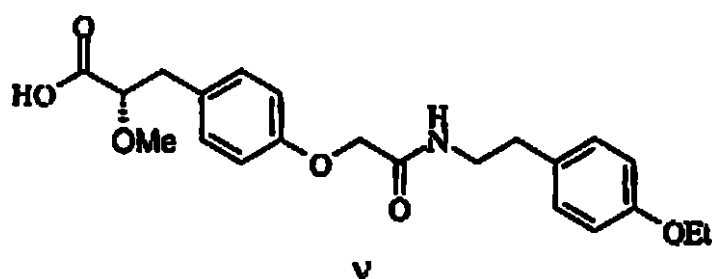
o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto es ácido (S)-3-(4-([2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metoxi)-fenil)-2-

25

127

metoxi-propiónico que tiene una fórmula estructural V,



o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto conformidad con las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:

(1) un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato, hidrato o estereoisómero del mismo, farmacéuticamente aceptable,

(2) un segundo agente terapéutico, que se selecciona del grupo que consiste de: sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de la insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan el HDL del plasma, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, estatinas, inhibidores de acril

128
729

CoA:aciltransferasa de colesterol, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolemicos, fibratos, vitaminas y aspirinas; y

(3) opcionalmente un portador farmacéuticamente
5 aceptable.

8. Un método para modular un receptor activado del proliferador de peroxisoma (PPAR), caracterizado porque comprende la etapa de poner en contacto el receptor con un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5, o una
10 sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el PPAR es un receptor alfa (α).

10. El método de conformidad con la reivindicación
15 8, caracterizado porque el PPAR es un receptor gamma (γ).

11. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el PPAR es un receptor alfa/gamma (α/γ).

12. Un método para tratar una enfermedad o
20 condición mediada por PPAR γ en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

13. Un método para tratar una enfermedad o
25 condición mediada por PPAR α en un mamífero, caracterizado

127
130

porque comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

14. Un método para tratar una enfermedad o
5 condición mediada por PPAR α /y en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

15. Un método para tratar una enfermedad o
10 condición mediada por un agonista parcial PPARy en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

16. Un método para disminuir la glucosa en la
15 sangre en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

17. Un método para tratar una enfermedad o
condición en un mamífero, caracterizado porque se selecciona
20 del grupo que consiste de hiperglicemia, dislipidemia, diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, hipertrigliceridemia, síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia
25 anoréxica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y

130
431

otras enfermedades, en donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

5 18. Un método para tratar la diabetes mellitus en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5.

10 19. Un método para tratar la enfermedad cardiovascular en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar a un mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o hidrato del
15 mismo, farmacéuticamente aceptable.

 20. Un método para tratar el síndrome X en un mamífero, caracterizado porque comprende la etapa de administrar al mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con las
20 reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable.

 21. Un método para tratar una enfermedad o condición en un mamífero, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de hiperglicemia, dislipidemia,
25 diabetes Tipo II, diabetes Tipo I, hipertrigliceridemia,

131
132

síndrome X, resistencia a la insulina, insuficiencia cardíaca, dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, obesidad, bulimia anoréxica, anorexia nerviosa, enfermedad cardiovascular y otras enfermedades, en donde la resistencia a la insulina es un componente, que comprende la etapa de administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5; y una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de:

10 sensibilizadores de insulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, secretagogos de la insulina, insulina, agentes antihiperlipidémicos, agentes que elevan el HDL del plasma, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, estatinas, inhibidores

15 de acil CoA:aciltransferasa de colesterol, compuestos antiobesidad, agentes antihipercolesterolémicos, fibratos, vitaminas y aspirina.

22. Uso de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una condición modulada por un PPAR.

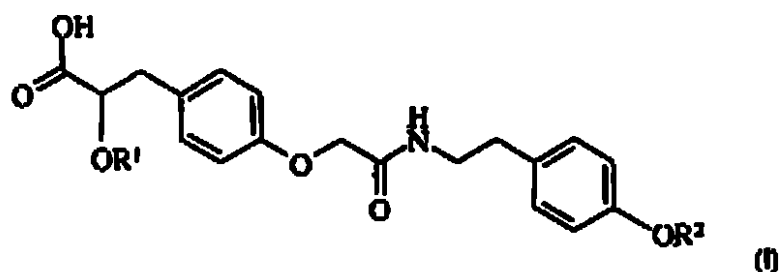
23. Uso de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-5, o una sal, solvato o hidrato del mismo, farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un

25 medicamento para el tratamiento de diabetes.

132

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, su composición y uso de un compuesto que tiene una fórmula estructural I,



o una sal, solvato, hidrato o estereoisómeros del mismo, farmacéuticamente aceptables, los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos mediados por un receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR), tal como síndrome X, diabetes tipo II, hiperglicemia, hiperlipidemia, obesidad, coagulopatía, hipertensión, arteriosclerosis y otros trastornos relacionados con el síndrome X y enfermedades cardiovasculares.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-16566	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/280 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/038232	International filing date (day/month/year) 08/12/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15/12/2003
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

The International Search Report has been prepared by the International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Item No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No.
PCT/US2004/038232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C235/20 A61K31/192 A61P3/10

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 A61P

Documentation searched other than minimum documentation in 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indicia, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	NO 03/051821 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; ALSTERMARK LINDSTEDT, EVA-LOTT) 26 June 2003 (2003-06-26) page 3, line 25 - line 27; claims; example 2	1-23
A	US 6 294 580 B1 (WILLSON TIMOTHY MARK ET AL) 25 September 2001 (2001-09-25) column 2, line 16 - line 31 column 91, line 50 - column 94, line 53; claims; examples	1-23

☐ 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

"B" real or document has published on or after the international filing date

"C" document which may have priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)

"D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"F" 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

"G" 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

"H" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"I" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 April 2005

Date of entry of the international search report

14/04/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1 (Patentamt)
M - 1000 HV Vienna
Tel. (+31-70) 340-3000, Te. 31 851 800 01,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

135
134

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/038232

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 8-21 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 8.4(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

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/038232

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03051821	A	26-06-2003	AU 2002352427 A1	30-06-2003
			AU 2002366315 A1	30-06-2003
			BR 0214986 A	14-12-2004
			BR 0214988 A	14-12-2004
			CA 2469302 A1	26-06-2003
			CA 2470491 A1	26-06-2003
			EP 1458672 A1	22-09-2004
			EP 1458673 A1	22-09-2004
			WO 03051821 A1	26-06-2003
			WO 03051822 A1	26-06-2003
			HU 0402022 A2	28-01-2005
			HU 0402133 A2	28-02-2005
US 6294580	B1	25-09-2001	AT 205485 T	15-09-2001
			AU 717699 B2	30-03-2000
			AU 2093597 A	16-09-1997
			BG 102792 A	31-08-1999
			BR 9707786 A	27-07-1999
			DE 69706658 D1	18-10-2001
			DE 69706658 T2	20-06-2002
			DK 888317 T3	21-01-2002
			EA 1403 B1	26-02-2001
			EE 9800288 A	15-02-1999
			EP 0888317 A1	07-01-1999
			HK 1015369 A1	15-02-2002
			HU 0004845 A2	28-05-2001
			IL 125796 A	14-06-2001
			JP 3255930 B2	12-02-2002
			JP 2000507216 T	13-06-2000
			NO 983940 A	27-10-1998
			NZ 331381 A	23-06-2000
			PL 328871 A1	01-03-1999
			SI 888317 T1	30-04-2002
			SK 116398 A3	13-04-1999
			AP 780 A	22-11-1999
			CA 2247443 A1	04-09-1997
			CN 1218460 A ,C	02-06-1999
			CY 2319 A	14-11-2003
			CZ 9802750 A3	13-01-1999
			WO 9731907 A1	04-09-1997
			ES 2163125 T3	16-01-2002
			HR 970110 A1	30-04-1998
			ID 15985 A	21-08-1997
			OA 10843 A	14-08-2001
			PT 888317 T	28-03-2002
			TR 9801707 T2	21-12-1998
			ZA 9701645 A	10-12-1997

136137

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2004/037189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0191754	A1	06-12-2001	AU 6419201 A 11-12-2001
		CA 2409597 A1 06-12-2001	
		EP 1284734 A1 26-02-2003	
		JP 2003534379 T 18-11-2003	
		US 2004019077 A1 29-01-2004	
WO 2005011697	A	10-02-2005	WO 2005011697 A2 10-02-2005
WO 2004094386	A	04-11-2004	WO 2004094386 A1 04-11-2004

132/38