

01



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-118769

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TITULO: NUEVO USO _____

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC _____

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R OLARTE _____

BOGOTÁ 23 de Noviembre de 2006 _____

P2006/000240

SS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
- ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

C.C. ☐ NIT ☐

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

C.E. ☐ Otro ☐

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Cual _____

Teléfono: _____ **Fax:** _____

Número _____

E-mail: _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

IDENTIFICACIÓN

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

C.C. ☒ NIT ☐

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

C.E. ☐ Otro ☐

E-mail: office@olarteraisbeck.com

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

INVENTOR (ES)
(72)

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001501

Fecha Mayo 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/115369

Fecha Diciembre 8, 2005

4

Título (54) NUEVO USO

Clasificación Internacional (51) A61K 31/192, 31/451, A61P 1/00, 1/16, 3/00,
15/00, 37/00

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

Mayo 25, 2004

60/574.136

5

Comprobante de pago No. 06 -89.387

Fecha Noviembre 21, 2006

10

ANEXOS

☒

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

☐

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple

☐

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

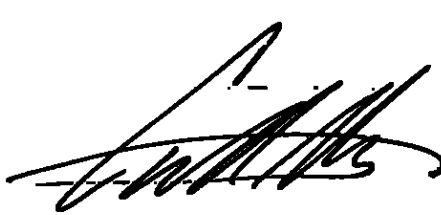
FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

LISTA DE INVENTORES PCT/IB 2005/001501

1. LEOPOLD FRANZ GOETZE
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Alemania
2. MARCUS EUGENE KEHRLI, Jr.
Ramsgate Road,
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Inglaterra
Nacionalidad: Estadounidense
3. ANTHONY PAUL RICKETTS
Eastern Point Road,
Groton, Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense
4. PATRICK CARL TAUBE
5300 North 28th Street,
Richland, Michigan 49083
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,387
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-118768-00000-0000
Fed: 2006-11-23 17:35:05 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tr. 11 PATENTE VII
Eve: 378 FASE NACIONAL II
Art 411 PRESENTACION Folio: 152

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISMEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198878	20/11/2006	6,226,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. J. 1
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

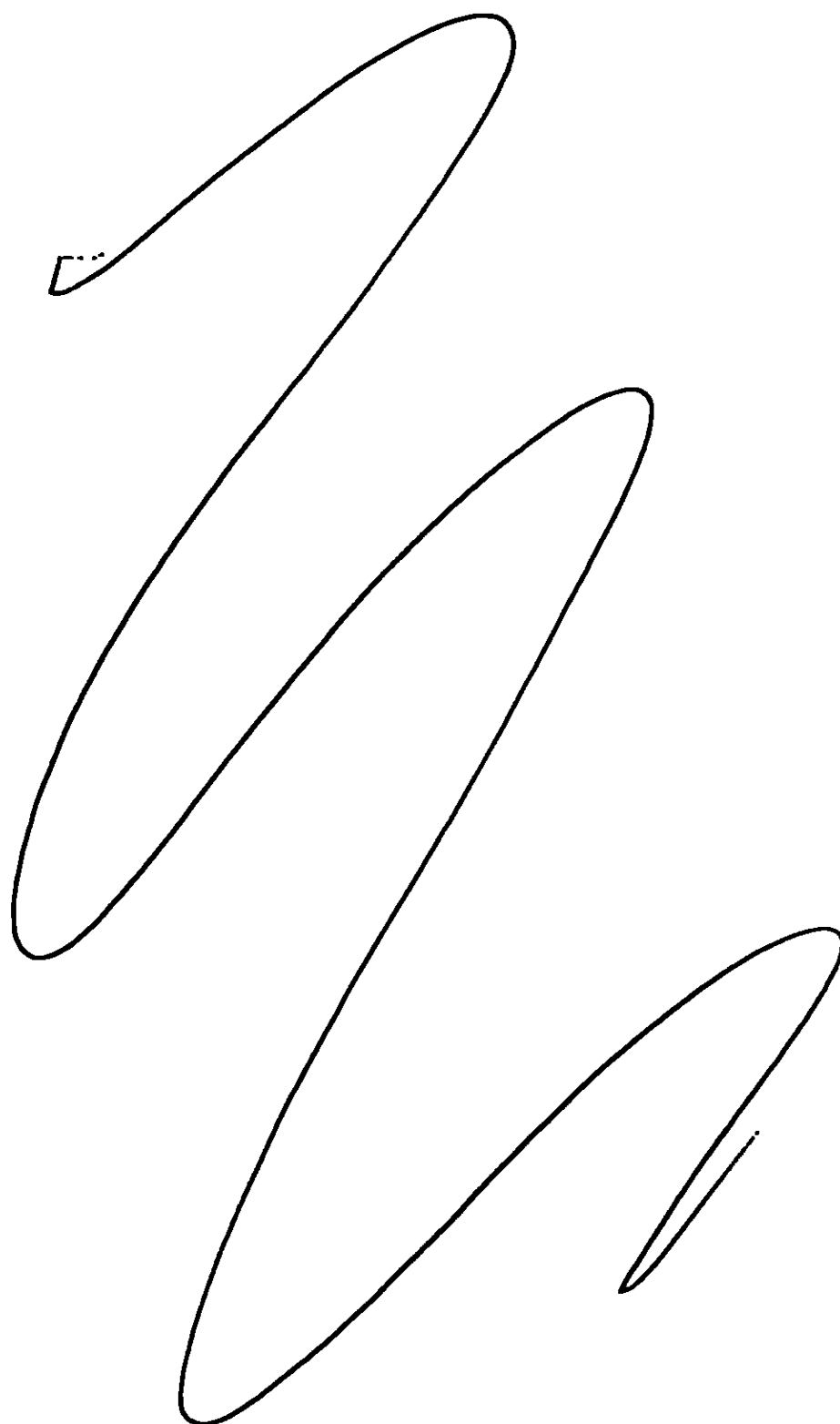
ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS ROSA IGLESAS
C. C. E. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
ACREDITACIÓN No. 0130 DEFEENSE/01/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO



APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York

8. Bajo el Número NYC-10404952A

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. E. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 11 DE ABRIL DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL TRABAJO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp 10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,
PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistír 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.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In-Fact

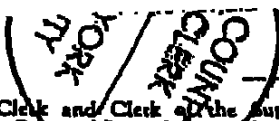
Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

17

State of New York
County of New York, } ss.



467518

Page 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

William Z. Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

1934 PAID \$3.00

1714-2-2075

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

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

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, 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.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilham



SUSAN E. KILHAM
Notary Public, State of New York
No. 0136116511
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17th day of Nov. 2005
Susan E. Kilham

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115369 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/192,
31/451, A61P 1/00, 1/16, 3/00, 15/00, 37/00

(74) Agents: WOOD, David, J. et al.; Pfizer Research and
Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2005/001501

(22) International Filing Date: 13 May 2005 (13.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/574,136 25 May 2004 (25.05.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): GOETZE, Leopold,
Franz [DE/GB]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
KEHRLI, Marcus, Eugene, Jr [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, European Pharma Patents
Department, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ
(GB). RICKETTS, Anthony, Paul [GB/US]; Pfizer Inc.,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). TAUBE,
Patrick, Carl [US/US]; Pfizer Inc., 5300 North 28th
Street, Richland, Michigan 49083 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, HN, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(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).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that 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: NEW USE

(57) Abstract: The use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentra-
tions, and preferably, the use for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with reduced serum
glucose concentration. The ruminant disease associated with reduced serum glucose concentration includes fatty liver syndrome,
dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary ketosis, secondary ketosis, downer cow syndrome,
indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility, lameness, sub-
acute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress e.g. heat, poor housing, overcrowding, shipping, dominance
or illness.

WO 2005/115369 A2

NEW USEField of the invention

- 5 The invention described herein relates to the novel use of a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonist, to increase ruminant serum glucose levels. In particular, the invention provides the use of a PPAR agonist in the treatment of ruminant diseases associated with reduced serum glucose concentrations. As a separate aspect, there is also provided the use of a PPAR agonist in the treatment of feline hepatic lipidoses.

10

Background to the invention

- Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPAR) are implicated in a number of biological processes and disease states including hypercholesterolemia, dyslipidemia, and diabetes. PPARs are members of the nuclear receptor superfamily of transcription factors that includes steroid, thyroid, and vitamin D receptors. They play a role in controlling expression of proteins that regulate lipid and carbohydrate metabolism and are activated by fatty acids and fatty acid metabolites. There are three PPAR subtypes PPAR alpha, PPAR beta (also sometimes referred to as PPAR delta) and PPAR gamma. Each receptor shows a different pattern of tissue expression, and differences in activation by structurally diverse compounds. PPAR receptors are associated with regulation of insulin sensitivity and blood glucose levels, macrophage differentiation, inflammatory response, and cell differentiation. Accordingly, PPARs have been associated with obesity, diabetes, carcinogenesis, inflammation, infertility, hypertension, hyperplasia, atherosclerosis, dyslipidemia, and hypercholesterolemia, (J. Berger, D. E. Moller, Annu. Rev. Med. 2002, 53, 409).

- 25 In addition, PPAR alpha agonists lower plasma triglycerides and LDL cholesterol and are therefore useful in treating hypertriglyceridemia, dyslipidemia and obesity. PPAR gamma is associated with the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), hypertension, coronary artery disease, dyslipidemia and certain malignancies. Finally, activation of PPAR beta has been demonstrated to increase HDL levels. (Leibowitz, WO97/28149, Aug. 1997.) More recently, a PPAR beta selective agonist was reported to have shown a dose-related increase in serum HDL-C and decrease in LDL-C and VLDL-TG in insulin-resistant middle aged rhesus monkeys. (W. R. Oliver et al., PNAS, v. 98, pp. 5306-5311, 2001).

- All of the PPAR genes have been shown to decrease glucose levels in plasma, (F. A. Gordon, E. Fayard, F. Picard, J. Auwerx, Annual Reviews of Physiology, 2003, 65, 261). The PPAR alpha gene has been implicated in a number of metabolic processes by regulating genes involved in gluconeogenesis, ketogenesis, fatty acid uptake and oxidation in mammals (M. C. Sugden, K. Bulmer, G. F. Gibbons, B. L. Knight, M. J. Holness, Biochem J, 2002, 364, 361). PPAR alpha agonists have been shown to downregulate enzymes in the liver of mice involved in gluconeogenesis (A. Hermanowski-Vosatka, D. Gerhold, S. S. Mundt, V. A. Loving, M. Lu, Y. Chen, A. Elbecht, M. Wu, T. Doeber, L. Kelly, D. Milot, Q. Guo, P. Wang, M. Ippolito, Y. Chao, S. D. Wright, R. Thieringer,

- 40

Biochemical and Biophysical Research communications, 2000, 279, 330). Free fatty acids affect glucose utilisation, and upon treatment with PPAR alpha agonists, glucose utilisation is improved (B. Jacotot, D. Mathe, J. C. Fruchart, Proceedings of the Xth International Symposium on Atherosclerosis, Paris, 5-9th October 1997, (1998), 33;). PPAR alpha agonists have also been shown to decrease glucose levels (K. Kuwabara, K. Murakami, M. Todo, T. Aoki, T. Asaki, M. Mural, J. Yano, J. Pharmacol Exp. Ther, 2004). Also, PPAR alpha may be involved in the regulation of insulin secretion, this increases glucose disposal (M. C. Sugden, M. J. Holness, Diabetes, 2004, 53, Suppl. 1, S71). Interestingly, glucose down-regulates the expression of PPAR alpha in the pancreatic beta cell, (R. Roduit, J. Morin, F. Masse, L. Segall, E. Roche, C. B. Newgard, F. Jeannet-Aselmopoulos, M. Prentki, J. Biological Chemistry, 2000, 275, 48, 35799), thus, chronic elevated glucose levels may be involved in reduced fat oxidation and lipid detoxification. Therefore a fine balance needs to be achieved in order to correct a negative energy balance without causing detrimental effects to lipid metabolism.

The PPAR gamma gene is an important regulator of lipid and glucose homeostasis. Improved insulin sensitivity is thought to be due to transcription of genes involved in glucose disposal (Diabetes, 2004, 53, Suppl 1., S60). The PPAR beta gene has also been shown to increase glucose disposal. However, it is unclear whether PPAR genes play a role in fatty acid or carbohydrate processes in ruminants. Also, factors affecting PPAR gene expression and their responsiveness to endogenous ligands in cattle are unknown. Under normal conditions, ruminants rely almost exclusively on gluconeogenesis from propionate in the liver to meet their glucose requirements, and unlike monogastric mammals, little glucose is absorbed directly from the digestive tract.

Dairy cows have been genetically selected for increased milk yield, (which in some cows exceeds 15,000 kg per lactation). In order to maintain this output, significant energy input from feed is required by the cow. Disease, stress, and/or parturition can compromise the cow's appetite often resulting in reduced energy input and overall negative energy balance.

Energy balance is defined as energy intake minus energy output and an animal is described as being in negative energy balance if energy intake is insufficient to meet the demands on maintenance and production (eg milk). A cow in negative energy balance has to find the energy to meet the deficit from its body reserves. Thus cows in negative energy balance tend to lose body condition and liveweight, with cows that are more energy deficient tending to lose condition and weight at a faster rate. It is important that the energy balance and overall health of the cow is managed well in the transition period, since this interval is critically important to the subsequent health, production, and profitability in dairy cows throughout the lactation cycle.

For example, high reproductive efficiency (such as high pregnancy rates per service) has been linked to a satisfactory transition period (J. F. Roche, D. Mackey, M. D. Diskin, Animal Reproduction Science, 2000, 60-61, 703). Also, negative energy balance and disease parameters associated with negative energy balance during the transition period can reduce fertility by increasing interval to first ovulation

and inhibiting follicular development (M. C. Lucy, J. Dairy Science, 2001, 84, 1277). The optimal calving interval has been defined in order to time consecutive lactation cycles such that milk production is maximised. Recently, herd fertility has been decreasing in many regions, and as a consequence, time between consecutive lactations is increasing, resulting in a decrease in milk yield over time (or decreased economical efficiency in producing milk).

Milk yield can also be affected directly during the transition period; milk yield lost in early lactation can dramatically affect the yield for the entire lactation, resulting in significant economic loss, (J. K. Drackley, XXII World Buiatrics Congress, Hannover, 2002, 224; J. K. Drackley, J. Dairy science, 1999, 82, 2259).

A particular problem that is still unresolved is the substantial metabolic adjustment required to provide substrates for milk synthesis after calving. Energy deficit in early parturition is prevalent, and although reviews provide some insight into biological events, further understanding in this area is required (C. K. Reynolds, P. C. Alkman, B. Lupoli, D. J. Humphries, D. E. Beever, J. Dairy Science, 2003, 86, 1201; A. W. Bell, J Anim Sci, 1995, 73, 2804; J. K. Drackley, H. M. Dann, N. B. Litherland and J. P. Underwood, California Animal Nutrition Conference, Fresno, CA, USA, May 13-14 2003, 1-16; J. K. Drackley, J. Dairy science, 1999, 82, 2259; R R Grummer, J Anim Sci, 1995, 73, 2820). Lactogenesis (G. C. Waghorn, R. L. Baldwin, J Dairy Sci, 1984, 67, 531) increases the demand for glucose as a precursor for lactose synthesis, and amino acids and fatty acids for milk synthesis from 1 day prepartum, with further demands postpartum. Unfortunately, supplementing glucose in drinking water of transition cows has no effect on serum glucose concentrations or energy balance, and may rather cause ruminal acidosis than be of any benefit (V. R. Osborne, K.E. Leslie, B. W. McBride, Canadian Journal of Animal Science, 2002, 427). Intravenous infusion of glucose into lactating cows had no effect on milk production (D. M. Amaral, J. J. Veenhuizen, J. K. Drackley, M. H. Cooley, A. D. McGillard, J. W. Young, J. Dairy Sci., 1990, 73, 1244). Furthermore, treatment of cows in established lactation with glucocorticoids decreased milk production despite increasing blood glucose concentrations (R. K. Braun, E. N. Bergman, T. F. Albert, J. A. V. M. A. 1970, 157, 7, 941).

Some work has been performed in sheep showing that responsiveness to insulin decreases during late pregnancy and postpartum, thus increasing lipolysis, NEFA (non esterified fatty acids) mobilisation, amino acid mobilisation and sparing glucose utilisation (Bell and references therein-see above). In sheep at onset of lactation, the lack of lipogenesis, and low utilisation of glucose and acetate by adipose is associated with low plasma levels of insulin. Insulin sensitivity in cattle has not been investigated.

The aim of this invention is to increase endogenous glucose for improvement of energy balance associated with stress, disease and during the transition period.

Feed intake is diminished by stress, disease and during the transition period, thus insufficient propionate is available for gluconeogenesis. Catabolism of amino acids from the diet or from skeletal

- muscle contributes significantly to glucose synthesis. Long chain fatty acids (or non esterified fatty acids, NEFAs) are also mobilised from body fat. NEFAs, already elevated from around 7 days prepartum, are a significant source of energy to the cow during the early postpartum period, and the greater the energy deficit the higher the concentration of NEFA in the blood. The circulating NEFAs are taken up by the liver and are oxidised to carbon dioxide or ketone bodies, including 3-hydroxybutyrate, by mitochondria, or reconverted via esterification into triglycerides and stored. Furthermore, the capacity of the liver for synthesising very low density lipoproteins to export triglycerides from the liver is limited.
- Significantly, if NEFA uptake by the bovine liver becomes excessive, accumulation of ketone bodies can lead to ketosis, and excessive storage of triglycerides may lead to fatty liver. Fatty liver impairs normal liver functions such as gluconeogenesis, and some detoxification processes. The syndrome of fatty liver may result, which can lead to prolonged recovery for other disorders, increased incidence of health problems, and development of "downer cows" that die.
- Thus, transition cow sequelae include, fatty liver syndrome, ketosis, low disease resistance, (displaced abomasum, lameness,) immune dysfunction, (mastitis, metritis,) poor reproductive performance (irregular oestrus, prolonged calving interval, poor foetal viability, ovarian cysts, metritis, retained placenta), reduced milk production (peak milk yield, 305 day milk yield). Fatty liver has largely developed by the day after parturition and precedes an induced (secondary) ketosis. It usually results from increased esterification of NEFA absorbed from blood due to negative energy balance coupled with the low ability of ruminant liver to secrete triglycerides as very low-density lipoproteins. By improving energy balance, or by treating the negative energy balance, the negative extent of the sequelae will be reduced.
- Outside of the transition period, treatment with PPAR agonists will be helpful when the cow is suffering from diarrhoea, bacterial infection, poor reproductive performance, displaced abomasum, shock, immunodeficiency, pneumonia, electrolyte imbalance, pain, ketosis, inappetence, reduced feed intake; due to correction of energy balance by elevation of plasma glucose concentration to normal physiological levels.
- Response to PPAR alpha agonists is species dependant with some species responding better than others (G. D. Cappon, R. C. M. Liu, S. R. Frame, M. E. Hurt, Drug and Chemical Toxicology, 2002, 25, 3, 255).
- Most recently Drackley has hypothesised that high fat diets prepartum may have increased PPAR alpha expression, resulting in increased hepatic oxidation and decreased esterification of fatty acids in transition cow liver tissue. However, the interplay of biological processes is complicated as described, and knowledge of the important genes, enzymes and endogenous substrates required to optimise the energy balance in cows is limited. Furthermore, it is not known how modification of PPAR expression

will effect milk production or quality, lipolysis or gluconeogenesis, since NEFA's are critical substrates for both milk and glucose biosynthesis.

US Provisional Patent Application Number (US) 80/574171, which shares the priority date of the present invention, discloses the use of PPAR agonists as described in International Patent Application Publication Number (WO) 04/048334, in treating negative energy balance in ruminants.

There is a general need for a safe, effective medicament to increase ruminant serum glucose levels. In particular, there is a need for a medicament to treat ruminant disease associated with reduced serum glucose concentrations. There is a particular need for a medicament for ruminants such as sheep and cattle, more particularly for periparturient sheep and cattle, especially for periparturient dairy cows.

There is also a need for a safe, effective treatment of ruminant disease associated with reduced serum glucose concentrations, wherein the disease includes primary and secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, impaired immune function, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility, lameness, subacute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress e.g. heat, poor housing, overcrowding, shipping, dominance or illness.

In particular, there is a need for a medicament to both increase ruminant serum glucose levels and treat fatty liver syndrome.

The treatment is preferably administered easily orally or parenterally, preferably does not present residues in meat and/or milk, and preferably does not require a withholding period. It is also preferably non-toxic to feed and animal handlers.

We have discovered a novel use of a PPAR agonist to increase ruminant serum glucose concentration. In particular, we have discovered a novel use of a PPAR agonist for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with reduced serum glucose concentration.

Accordingly, one aspect of the invention is the use of a PPAR agonist, in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentration.

Another aspect of the invention is a method of increasing ruminant serum glucose concentration, which comprises administration to a ruminant of an effective amount of a PPAR agonist.

Further aspects of the invention are as defined in the description and claims.

A preferred use is the use of the group of PPAR agonists described in Annex A, Annex B and Annex C below.

Description of the drawings:

- 5 FIGURE 1 shows the change in bovine serum glucose concentration after administration of two PPAR agonists, Compound X and Compound Y;
FIGURE 2 describes the change in bovine serum glucose concentration after administration of a PPAR agonist, Compound A;
FIGURE 3 shows bovine liver triglyceride content after administration of a PPAR agonist, Compound Z;
10 FIGURE 4 shows bovine serum NEFA levels after administration of a PPAR agonist, Compound Z;
FIGURE 5 describes the serum NEFA levels after administration of a PPAR agonist, Compound A;
FIGURE 6 describes the average daily milk yield in one hundred twenty four pregnant, non-lactating cows treated by a PPAR agonist, 'COMPOUND', against placebo.

15

Summary of the invention

The present invention provides the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentration.

20

Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentrations, with the proviso that a compound of formula I, as disclosed in Annex A, is not used.

25

A preferred aspect of the invention is the use of a PPAR alpha selective agonist.

An alternative aspect of the invention is the use of a PPAR gamma selective agonist.

A further alternative aspect of the invention is the use of a PPAR beta selective agonist.

30

Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist more selective for PPAR alpha and gamma than PPAR beta.

An alternative aspect of the invention is the use of a PPAR agonist more selective for PPAR beta and gamma than PPAR alpha.

35

A further alternative aspect of the invention is the use of a PPAR agonist more selective for PPAR beta and alpha than PPAR gamma.

40

A preferred aspect of the invention is the use of a PPAR agonist of a formula selected from the formulae disclosed in Annex A, Annex B or Annex C.

An alternative aspect of the invention is the use of a PPAR agonist of a formula selected from the formulae disclosed in Annex B or Annex C.

5 Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist of formula I disclosed in Annex A.

A preferred aspect of the invention is the use of a PPAR agonist of a formula selected from the formulae disclosed in Annex C.

10 A more preferred aspect of the invention is the use of a PPAR agonist compound selected from the compounds disclosed in Annex A, Annex B or Annex C.

Even more preferred is the use of a compound selected from the compounds disclosed in Annex C.

15 An alternative preferred use is when the PPAR agonist is of a formula selected from the formulae disclosed in Annex C, under the heading PCT/IB04/001178, or PCT/IB04/00038, or PCT/IB04/001159. Most preferably, the PPAR agonist is selected from the preferred compounds disclosed in Annex C under the headings PCT/IB04/001178, or PCT/IB04/00038, or PCT/IB04/001159.

20 A preferred aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant diseases associated with reduced serum glucose concentrations.

25 Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentrations, wherein the excessive accumulation of triglycerides in liver tissue is also prevented or alleviated, and/or the excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum is also prevented or alleviated.

30 Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant diseases associated with reduced serum glucose concentrations, wherein the excessive accumulation of triglycerides in liver tissue is also prevented or alleviated, and/or the excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum is also prevented or alleviated.

35 Preferably, the ruminant disease associated with reduced serum glucose concentrations is selected from fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, toxification, primary ketosis, secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, impaired immune function, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility, lameness, subacute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress e.g. heat, poor housing, overcrowding,
40 shipping, dominance or illness.

21

More preferably, the ruminant disease is selected from fatty liver syndrome, primary ketosis, downer cow syndrome, (endo-)metritis and low fertility.

5 Preferably, the PPAR agonist is administered to a ruminant with reduced, or lower than typical, serum glucose concentrations.

Yet another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist for the manufacture of a medicament for the treatment of negative energy balance in ruminants, preferably for the treatment of diseases associated with negative energy balance in ruminants.

10

A further aspect of the invention is the use of a PPAR agonist for the manufacture of a medicament for the treatment of fatty liver syndrome and/or diseases associated with fatty liver syndrome.

15 Preferably, the diseases associated with negative energy balance in ruminants, or associated with fatty liver syndrome, are selected from fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary ketosis, secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility, fasciolosis and lameness.

20 More preferably, where the invention is the use of a PPAR agonist for the manufacture of a medicament for the treatment of negative energy balance, or of disease associated with negative energy balance in ruminants, or for the treatment of fatty liver syndrome and/or diseases associated with fatty liver syndrome, the PPAR agonist is of a formula selected from the formulas disclosed in Annex C, under the heading PCT/IB04/001178, or PCT/IB04/00038, or PCT/IB04/001159. Most
25 preferably, the PPAR agonist is selected from the preferred compounds disclosed in Annex C under the headings PCT/IB04/001178, or PCT/IB04/00038, or PCT/IB04/001159.

Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentrations, and for the improvement of fertility, including
30 decreased return to service rates, normal oestrus cycling, improved conception rates, and improved foetal viability.

Yet another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament for the management of effective homeorhesis to accommodate parturition and lactogenesis.

35

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentrations and for improving or maintaining the functioning of the ruminant liver and homeostatic signals during the transition period.

40 In one aspect of the invention, the PPAR agonist is administered during the period from 30 days prepartum to 70 days postpartum.

In another aspect of the invention, the PPAR agonist is administered prepartum and, optionally, also at parturition.

5 In yet another aspect of the invention, the PPAR agonist is administered postpartum.

In yet another aspect of the invention, the PPAR agonist is administered at parturition.

10 More preferably, the PPAR agonist is administered during the period from 3 weeks prepartum to 3 weeks postpartum.

In another aspect of the invention, the PPAR agonist is administered up to three times during the first seven days postpartum.

15 Preferably, the PPAR agonist is administered once during the first 24 hours postpartum.

In another aspect of the invention, the PPAR agonist is administered prepartum and up to four times postpartum.

20 In another aspect of the invention, the PPAR agonist is administered at parturition and then up to four times postpartum.

25 Another aspect of the invention is the use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentrations, and to increase ruminant milk quality and/or milk yield.

In a preferred aspect of the invention, the milk quality increase is seen in a reduction in the levels of ketone bodies in ruminant milk.

30 In another aspect of the invention, peak milk yield is increased.

Preferably, the ruminant is a cow or sheep.

35 In another aspect of the invention, an overall increase in ruminant milk yield is obtained during the 305 days of the bovine lactation period.

In another aspect of the invention, an overall increase in ruminant milk yield is obtained during the first 60 days of the bovine lactation period.

40 Preferably, the overall increase in ruminant milk yield, or the increase in peak milk yield, or the increase in milk quality, is obtained from a dairy cow.

In one aspect of the invention, the increase in ruminant milk quality and/or milk yield is obtained after administration of a PPAR agonist to a healthy ruminant.

- 5 In another aspect of the invention, there is provided a PPAR agonist for increasing ruminant serum glucose concentration.

In a preferred aspect of the invention, there is provided a PPAR agonist for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with reduced blood glucose concentration, wherein, preferably, the disease is selected from fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary and secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility and lameness.

- 15 In another aspect of the invention, there is provided a PPAR agonist for increasing ruminant serum glucose concentrations, and for increasing ruminant milk quantity and/or quality.

In another aspect of the invention, there is provided a kit for increasing ruminant serum glucose concentration, comprising:

- 20 a) a PPAR agonist, and
b) optionally, one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents, and
c) packaging for containing a) and optionally b)

25 Preferably, the kit is for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with reduced blood glucose concentration.

More preferably, the kit is for the palliative, prophylactic or curative treatment of fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary and secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility and lameness.

35 Even more preferably, the kit further comprises instructions for increasing ruminant serum glucose concentration or for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with reduced blood glucose concentration.

40 As a separate aspect, there is provided the use of a PPAR agonist, particularly a PPAR alpha agonist, in the treatment of feline hepatic lipidoses. Particular PPAR agonists for use in this invention are selected from those compounds presented below, including those highlighted as being preferred, and in the subject matter of the patents and patent applications which are recited below or incorporated by reference. Feline hepatic lipidoses is characterized by an accumulation of lipids in the liver, leading to a fatty liver and an impairment of hepatic functions resulting in jaundice, vomiting, anorexia,

inappetence, and lethargy. Hepatic lipidoses has been defined as the accumulation of triglyceride in the liver >5% of the gross liver weight. In FHL, hepatic accumulation of triglyceride may occur with increased uptake of nonesterified fatty acids (NEFA); impaired fatty acid oxidation, disturbances in VLDL assembly and secretion or disruption in any combination of the above pathways. References include: Center S.A. *Feline hepatic lipidoses*. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2005 Jan;35(1):225-69. Review; Blanchard G. et al *Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidoses in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats*. J Anim Physiol Anim Nutr (Berl). 2004 Apr;88(3-4):73-87; Pazak H.E. *Characterization of serum lipoprotein profiles of healthy, adult cats and idiopathic feline hepatic lipidoses patients*. J Nutr. 1998 Dec;128(12 Suppl):2747S-2750S; and Blanchard G. *Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidoses*. J Nutr. 2002 Feb;132(2):204-10.

The "transition period" means from 30 days prepartum to 70 days postpartum

The term "treating", "treat", "treats" or "treatment" as used herein includes prophylactic, palliative and curative treatment.

The term "cow" as used herein includes heifer, primiparous and multiparous cow.

The term "PPAR alpha agonist" means an agonist more selective for PPAR alpha than gamma or beta.

The term "PPAR gamma agonist" means an agonist more selective for PPAR gamma than alpha or beta.

The term "PPAR beta agonist" means an agonist more selective for PPAR beta than alpha or gamma.

A "PPAR beta agonist" is also known as a "PPAR delta agonist". Where used herein, these definitions are to be considered interchangeable.

Where "PPAR beta" or "beta" or "PPAR beta agonist" is used herein, it is taken to mean also "PPAR delta" or "delta" or "PPAR delta agonist", respectively. A dual or mixed PPAR agonist may be defined as a pharmacological active compound, that at use rate (therapeutic dose) produces levels high enough to effect more than one class of receptors at the receptor site.

"Negative energy balance" as used herein means that energy via food does not meet the requirements of maintenance and production (milk).

"Healthy ruminant" means where the ruminant does not show signs of the following indications: fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary and

secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility and/or lameness.

5 Milk "quality" as used herein refers to the levels in milk of protein, fat, lactose, somatic cells, and ketone bodies. An increase in milk quality is obtained on an increase in fat, protein or lactose content, or a decrease in somatic cell levels or ketone bodies levels.

An increase in milk yield can mean an increase in milk solids or milk fat or milk protein content, as well as, or instead of, an increase in the volume of milk produced.

10

"Excessive accumulation of triglycerides" as used herein means greater than the physiological triglyceride content of 10%w/w in liver tissue.

15 "Excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum" as used herein means non-esterified fatty acid levels of greater than 800 μ mol/L in serum.

Unless otherwise specified, "prepartum" means 3 weeks before calving until the day of calving.

20 Unless otherwise specified, "postpartum" means from when the newborn is "expelled" from the uterus to 6 weeks after the newborn was expelled from the uterus.

"At parturition" means the 24 hours after the newborn was expelled from the uterus.

25 "Periparturient" or "periparturient period" means the "transition period".

By "pharmaceutically acceptable" is meant the carrier, diluent, vehicle, excipient, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

30 As used herein, "therapeutically effective amount of a compound" means an amount that is effective to exhibit therapeutic or biological activity at the site(s) of activity in a ruminant, without undue adverse side effects (such as undue toxicity, irritation or allergic response), commensurate with a reasonable benefit/risk ratio when used in the manner of the present invention.

35 The mention of use of compounds in the present invention, shall at all times be understood to include all active forms of such compounds, including, for example, the free form thereof, e.g., the free acid or base form, and also, all prodrugs, polymorphs, hydrates, solvates, tautomers, stereoisomers, e.g., diastereomers and enantiomers, and the like, and all pharmaceutically acceptable salts as described above, unless specifically stated otherwise. It will also be appreciated that the use of suitable active metabolites of such compounds, in any suitable form, are also included herein.

40

PPAR FRET Assay

Measurement of coactivator recruitment by a nuclear receptor after receptor-ligand association is a method for evaluating the ability of a ligand to produce a functional response through a nuclear receptor. The PPAR FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) assay measures the ligand-dependent interaction between nuclear receptor and coactivator. GST/PPAR (α , β , and γ) ligand binding domain (LBD) is labeled with a europium-tagged anti-GST antibody, while an SRC-1 (Steroid Receptor Coactivator-1) synthetic peptide containing an amino terminus long chain biotin molecule is labeled with streptavidin-linked allophycocyanin (APC). Binding of ligand to the PPAR LBD causes a conformational change that allows SRC-1 to bind. Upon SRC-1 binding, the donor FRET molecule (europium) comes in close proximity to the acceptor molecule (APC), resulting in fluorescence energy transfer between donor (337 nm excitation and 620 nm emission) and acceptor (620 nm excitation and 665 nm emission). Increases in the ratio of 665nm emission to 620 nm emission is a measure of the ability of the ligand-PPAR LBD to recruit SRC-1 synthetic peptide and therefore a measure of the ability of a ligand to produce a functional response through the PPAR receptor.

[1] GST/PPAR LBD Expression. The human PPAR α LBD (amino acids 235-507) is fused to the carboxy terminus of glutathione S-transferase (GST) in pGEX-6P-1 (Pharmacia, Piscataway, N.J.). The GST/PPAR α LBD fusion protein is expressed in BL21[DE3]pLysS cells using a 50 μ M IPTG induction at room temperature for 16 hr (cells induced at an A_{600} of ~ 0.8). Fusion protein is purified on glutathione sepharose 4B beads, eluted in 10 mM reduced glutathione, and dialyzed against 1x PBS at 4°C. Fusion protein is quantitated by Bradford assay (M.M. Bradford, *Anal. Biochem.* 72:248-254; 1976), and stored at -20°C in 1x PBS containing 40% glycerol and 5 mM DTT.

[2] FRET Assay. The FRET assay reaction mix consists of 1x FRET buffer (50 mM Tris-Cl pH 8.0, 50 mM KCl, 0.1 mg/ml BSA, 1 mM EDTA, and 2 mM DTT) containing 20 nM GST/PPAR α LBD, 40 nM of SRC-1 peptide (amino acids 676-700, 5'-long chain biotin-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS-NH₂, purchased from American Peptide Co., Sunnyvale, CA), 2 nM of europium-conjugated anti-GST antibody (Wallac, Gaithersburg, MD), 40 nM of streptavidin-conjugated APC (Wallac), and control and test compounds. The final volume is brought to 100 μ l with water and transferred to a black 96-well plate (Microfluor B, Dynex (Chantilly, VA)). The reaction mixes are incubated for 1 hr at 4°C and fluorescence is read in Victor 2 plate reader (Wallac). Data is presented as a ratio of the emission at 665 nm to the emission at 615 nm.

Selectivity Measurements

Transient transfections assay using the HepG2 hepatoma cell line.

HepG2 cells were transiently transfected with an expression plasmid encoding hPPAR α , hPPAR β or mPPAR γ chimeric receptors and a reporter containing the yeast upstream activating sequence (UAS) upstream of the viral E1B promoter controlling a luciferase reporter gene. In addition, the plasmid pRSV β -gal was used to control for transfection efficiency. HepG2 cells were grown in DMEM supplemented with 10%FBS and 1 μ M non-essential amino acid. On the first day, cells were split into

27

100mm dishes at 2.5×10^6 /dish and incubated overnight at $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$. On the second day the cells were transiently transfected with plasmid DNA encoding a chimeric receptor, the luciferase reporter gene; and β -gal. For each 100 mm dish, 15 μg of luciferase reporter (PG5E1b) DNA, 15 μg of Gal4-PPAR chimeric receptor DNA, and 1.5 μg of β -gal plasmid DNA were mixed with 1.4ml of opti-MEM in the tube. 28 μl of Lipofectamine-2000 reagent was added to 1.4ml of opti-MEM in the tube, and incubate for 5 min at RT. The diluted Lipofectamine-2000 reagent was combined with the DNA mixture, and incubate for 20 min at RT. After fresh medium was added to each 100mm dish of cells, 2.8ml of Lipofectamine2000-DNA mixture was added dropwise to the 100mm dish containing 14ml of medium, and incubate 37°C overnight. On day three cells were trypsinized off the 100 mm dishes and re-plated on 96 well plates. Cells were plated at 2.5×10^4 cells per well in 150 μl of media and 50 μl of compound diluted by media was added. The concentrations of reference agents and test compound added were in the range from 50 μM to 50pM. After addition of compounds, the plates were incubated at 37°C for 24 hours. Subsequently cells were washed once with 100 μl of PBS, lysed, and processed for measuring luciferase and β -gal activity using Dual-Light luciferase kit from Tropix®, according to the manufacturer's recommendations, on an EG&G Bethold MicroLumat LB98P luminometer. Hep G2-hBeta EC_{50} values (" $\text{EC}_{50}\beta$ ") and Hep G2-hAlpha EC_{50} values, (" $\text{EC}_{50}\alpha$ ") were obtained using the GraphPad Prism™ program. EC_{50} is the concentration at which the PPAR mediated transcriptional response reaches one-half of its maximal response.

Serum Glucose Levels:

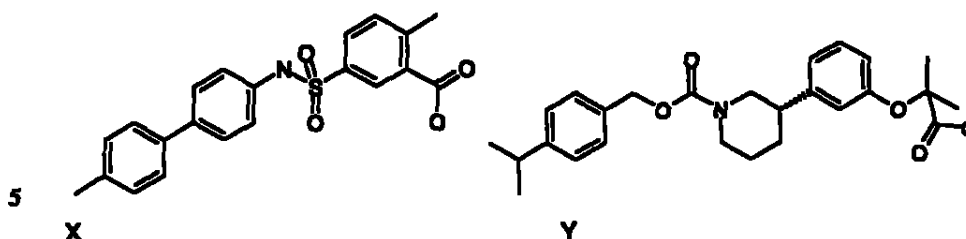
Example 1

Twelve mid-lactation cows were selected to investigate the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of 2 PPAR alpha agonists, compound "X" and compound "Y". Both compounds were administered by IV and SC routes, as outlined in the table below.

Treatment	Dose	No. Cows
T1 compound "X"	0.5 mg/kg IV	3
T2 compound "X"	0.5 mg/kg SC	3
T3 compound "Y"	0.5 mg/kg IV	3
T4 compound "Y"	0.5 mg/kg SC	3

All animals were bled one day prior, and 15 minutes prior, to compound administration. Blood samples were collected from animals treated via IV at 5 and 10 minutes post compound administration. Blood samples were collected from all animals at 0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 30, 48, 54, and 72 hours post compound administration. Samples were analyzed for glucose concentrations using a Dade Behring Dimension FXL serum chemistry analyzer. Treatment by both compounds, regardless of route of administration, caused an increase in glucose, relative to baseline values (see Figure 1). Other commercially available, standard apparatus for testing glucose levels can also be used.

Compound X is 2-Methyl-5-(4'-methyl-biphenyl-4-ylsulfamoyl)-benzoic acid, having the structure below and compound Y is 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid, 4-isopropyl-benzyl ester, having the structure below:

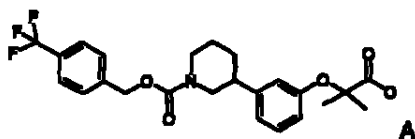


Example 2

Ten mid-lactation cows, fed a low starch/high fat diet were selected to investigate the effect of administration upon circulating levels of glucose. Animals had been fed the low starch/high fat diet for one week prior to administration, and remained on the same diet throughout the study.

Treatment	Dose	No. Cows
T1 Saline	3.0 mL SC	5
T2 Compound A	0.5 mg/kg SC	5

All animals were bled 5 minutes prior to compound administration. Blood samples were collected from all animals at 2, 4, 6, 8, 24, 32, and 48 hours post-compound administration. In this Example, Compound A is the PPAR alpha agonist (3S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester.



Samples were analyzed for glucose concentrations using an Olympus AU640 analyzer. Treatment by the compound caused a transient increase in glucose, relative to saline controls. Results are shown in Figure 2.

Determination of changes in blood non-esterified fatty acid (NEFA) concentrations and liver triglycerides levels:

Example 1

Compounds were administered once or several times in the transition period at dose levels predicted to be effective by comparing results of in-vitro receptor affinity tests in laboratory species and pharmacokinetic evaluations in cattle. NEFA levels were determined via standard laboratory methods, for example, using the commercial WAKO NEFA kit (Wako Chemical Co., USA, Dallas, TX, 994-

75409), and liver triglyceride content was determined using the method as described in the literature (J. K. Drackley, J. J. Veenhuizen, M. J. Richard and J. W. Young, J Dairy Sci, 1991, 74, 4254)).

All animals were obtained from a commercial dairy farm approximately thirty days prior to anticipated calving date. The cows were moved into separate building, approximately 10-14 days prior to their anticipated calving dates and switched to the TMR-Close-Up dry diet. Enrolment of animals in the study began approximately 7 days prior to their anticipated calving dates. The animals were moved to the "on-test" pen, weighed and were locked each AM into feed stanchions. At that time, appropriate doses were administered and appropriate blood samples obtained (see table below).

Treatment	Dose (mg/kg)	Animals per Treatment	Pre Partum Dosing (every other day = eod - beginning targeted day -7)	Treatment at Calving	Post Partum Dosing (eod 4 doses)
T01 Vehicle Control	-	9	X	X	
T02 Compound Z	0.5	8	X	X	
T03 Compound Z	0.5	11		X	X
T04 Compound Z	0.5	9		X	

As soon as possible post-calving (~ 30 minutes) the cow was transferred to the freestall barn for the next scheduled milking (8:00 hrs and 19:00 hrs). Treatments on postpartum animals were administered every other day through day 8. Pre and post-calving NEFA samples were analyzed using the WAKO NEFA-C test kit (#994-75409). Post-calving liver biopsies were performed on all cows on days 5, 10 and 14 post-calving. Tissues were transported on ice and stored frozen at -70°F. At the conclusion of the study, samples were analysed of liver triglyceride levels using the method described by Drackley, J.K. et al. (1991, J Dairy Sci (74):4254-4264). All animals treated with compound "Z", (3S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid, 4-trifluoromethyl-benzyl ester, exhibited significantly lower serum NEFA levels from Day 1 (after calving) until the end of the study as compared to controls, with the exceptions of T02 on day 8. All treatment regimens significantly lowered liver triglyceride levels compared to placebo at all time points measured (Days 5, 10 and 14 postcalving) (See Figures 3 and 4).

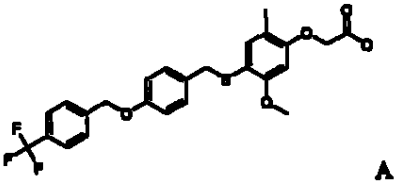
Example 2

Eleven early-lactation cows, fed a low starch/high fat diet were selected to investigate the effect of administration of Compound "A" upon circulating levels of serum NEFA. Animals had been fed the low

starch/high fat diet for one week prior to administration, and remained on the same diet throughout the study.

Treatment	Dose	No. Cows
T1 Saline	3.0 mL SC	8
T2 Compound "A"	0.5 mg/kg SC	5

5 All animals were bled 5 minutes prior to compound administration. Blood samples were collected from all animals at 11, 24, 35, 46, 59, 72, 83, 96, 107, 120, 131, and 144 hours post-compound administration. In this Example, Compound A is the PPAR α/β agonist (5-Methoxy-2-methyl-4-[4-(4-trifluoromethyl-benzyl(oxy)-benzylsulfanyl)]-phenoxy)-acetic acid, having the structure shown below.



Samples were analyzed for NEFA using WAKO NEFA-C Kit. Treatment by the compound caused an decrease in circulating serum NEFA values relative to pre-treatment values, and relative to saline controls. Results are shown in Figure 5.

Ketone bodies

Levels of ketone bodies in serum can be measured by standard methods well known to the person skilled in the art, for example, by using the commercially available kits for this purpose, including Sigma BHBA kit of order number 310-A.

Levels of NEFAs, triglycerides and ketone bodies considered 'higher than normal' or 'excessive' are: NEFA's >800 μ mol/L in serum.

Triglycerides >10% w/w in liver tissue.

Ketone bodies >1.2 μ mol/L in serum.

Normal values for serum glucose levels in adult cattle 3.3 - 3.9 - 4.4 mmol/l (range and mean level), which is equivalent to 59 - 70 - 79 mg/dl or mg/100ml. "Reduced", or "lower than typical" serum glucose levels, means lower than the normal values, for the ruminant.

Milk content

Machines to assay for milk protein, fat, or lactose content are commercially available (MilkoScanTM 50, MilkoScanTM 4000, MilkoScanTM FT 6000 available from Foss Group).

Machines to assay for somatic cell content are also commercially available (Fossomatic TM FC, Fossomatic TM Minor available from Foss Group).

One hundred twenty four pregnant, non-lactating Holstein cows were allocated to two treatment groups (placebo and COMPOUND (at approximately 0.5 mg/kg). In this Example COMPOUND is (3S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid, 4-trifluoromethyl-benzyl ester. Animals were allowed to calve, treated by subcutaneous injection on the day of calving and on day five post-calving. Disease events and daily milk production were recorded for the following sixty days. The average daily milk yield in the treated cows was increased from 41.8 to 43.2 kg/day ($p=0.052$). Results are shown in Figure 8.

Compounds used in this invention may be administered alone or in combination with one or more other compounds of the invention or in combination with one or more other drugs (or as any combination thereof).

For example, compounds of this invention can also be mixed with one or more biologically active compounds or agents selected from sedatives, analgesics, antiinflammatories, analeptics, antibacterials, antidiarrhoeals, anti-endotoxin, antifungals, respiratory stimulants, corticosteroids, diuretics, parasitocides, electrolyte preparations and nutritional supplements, growth promoters, hormones, and metabolic disease treatments, giving an even broader spectrum of veterinary or agricultural utility.

Examples of suitable active compounds or agents are found below:

Rumen Amylase and or glucosidase inhibitors, e.g. acarbose

Sedative: alpha adrenergic agonists, e.g. xylazine,

Analgesics and antiinflammatories: Lignocaine, Procaine, flunixin, oxytetracycline, ketoprofen, meloxicam and carprofen.

Analeptics :Etamiphylline, Doxapram, Diprenorphine, Hyocine, Ketoprofen, Meloxicam, Pethidine, Xylazine and Butorphanol,

Antibacterials: Chlorotetracycline, Tylosin, Amoxycillin, Ampicillin, Apramycin, Cefquinome, Cephalaxin, Clavulanic acid, Florfenicol, Danofloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Framycetin, Procaine penicillin, procaine benzylpenicillin, Benzathine penicillin, sulfadoxine, Trimethoprim, sulphadimidine, baquiloprim, streptomycin, dihydrostreptomycin, sulphamethoxypyridazine, sulphamethoxypyridazine, oxytetracycline, flunixin, tilmicosin, cloxacillin, erythromycin, neomycin, nafcillin, Aureomycin, lineomycin, cefoperazone, cephalonium, oxytetracycline, formosulphathiazole, sulphadiazine and zinc.

Antidiarrhoeals: Hyocine, Dipyrone, charcoal, attapulgit, kaolin, lophagula husk,

Anti-endotoxins :Flunixin, ketoprofen,

Antifungals : Eniconazole, Natamycin,

Respiratory stimulants: florfenicol,

Corticosteroids: dexamethasone, betamethasone,

Diuretics: frusemide,

Parasiticides – amitraz, deltamethrin, moxidectin, doramectin, alpha cypermethrin, fenvalerate, eprinomectin, permethrin, ivermectin, abamectin, ricobendazole, levamisole, febantel, triclabendazole, fenbendazole, albendazole, netobimmin, oxfendazole, oxclozanide, nitroxylin, morantel,

- 5 Electrolyte preparations and nutritional supplements: dextrose, lactose, propylene glycol, whey, glucose, glycine, calcium, cobalt, copper, iodine, iron, magnesium, manganese, phosphorous, selenium, zinc, Biotin, vitamin B₁₂, Vitamin E, and other vitamins,

Growth Promoters: monensin, flavophospholipol, bambamycin, salinomycin, tylosin,

- 10 Hormones: chorionic gonadotrophin, serum gonadotrophin, atropine, melatonin, oxytocin, dinoprost, cloprostenol, stilprosten, luprostenol, busarelin, oestradiol, progesterone, and bovine somatotrophin.

Metabolic Disease Treatments: calcium gluconate, calcium borogluconate, propylene glycol, magnesium sulphate,

- 15 Compounds of this invention can also be mixed with one or more biologically active compounds or agents selected from antiprotozoals such as imidocarb, bloat remedies such as dimethicone and poloxalene, and probiotics such as Lactobacilli and streptococcus.

- Other compounds which may be mixed with compounds for use in the invention include rumen protected choline; DCAD; amino acids e.g. glutamine, lysine, serine, methionine, alanine, aspartamine; probiotics e.g. Propionibacterium, Teichomycin A2; yeasts; glucocorticoids: glucose precursors e.g. glucagon, propylene glycol, propionic acid, propyl esters, propyl alcohol, lactose, 20 glycerol, pyruvate; vegetable oils, e.g. safflower; fish oils; unsaturated fatty acids e.g. CLA; algae extracts (to increase omega fatty acids); plant sterols e.g. ergosterol; alpha-ketotocaproate; vitamin D; calcium and magnesium salts; miscellaneous branded treatments: Reassure, Rally, MEGALAC, Fermenter, Rumensin etc bolus; and miscellaneous antiinflammatory agents: prednisolone; antibiotic ionophores e.g. nigericin, tetraosin; antibiotics: cefamezin and metronidazole.

- 25 As a preferred feature of the present invention, alpha amylase and alpha glucosidase inhibitors e.g. acarbose, may be combined with PPAR agonists, preferably PPAR alpha agonists, for use according to the present invention.

- 30 Generally, they will be administered as a formulation in association with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The term "excipient" is used herein to describe any ingredient other than the compound(s) of the invention. The choice of excipient will to a large extent depend on factors such as the particular mode of administration, the effect of the excipient on solubility and stability, and the nature of the dosage form.

- 35 Pharmaceutical compositions suitable for the delivery of compounds of the present invention and methods for their preparation will be readily apparent to those skilled in the art. Such compositions and methods for their preparation may be found, for example, in 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

40

With respect to their use in ruminants, the compounds may be administered alone or in a formulation appropriate to the specific use envisaged.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing, so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

Formulations suitable for oral administration include solid formulations such as tablets, capsules containing particulates, liquids, or powders, lozenges (including liquid-filled), chews, multi- and nano-particulates, gels, solid solution, liposome, films (including muco-adhesive), ovules, sprays and liquid formulations.

Liquid formulations include suspensions, solutions, syrups and elixirs. Such formulations may be employed as fillers in soft or hard capsules and typically comprise a carrier, for example, water, ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, methylcellulose, or a suitable oil, and one or more emulsifying agents and/or suspending agents. Liquid formulations may also be prepared by the reconstitution of a solid, for example, from a sachet.

The compounds of the invention may also be used in fast-dissolving, fast-disintegrating dosage forms such as those described in Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001).

For tablet dosage forms, depending on dose, the drug may make up from 1 wt% to 80 wt% of the dosage form, more typically from 5 wt% to 80 wt% of the dosage form. In addition to the drug, tablets generally contain a disintegrant. Examples of disintegrants include sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl cellulose, calcium carboxymethyl cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, methyl cellulose, microcrystalline cellulose, lower alkyl-substituted hydroxypropyl cellulose, starch, pregelatinised starch and sodium alginate. Generally, the disintegrant will comprise from 1 wt% to 25 wt%, preferably from 5 wt% to 20 wt% of the dosage form.

Binders are generally used to impart cohesive qualities to a tablet formulation. Suitable binders include microcrystalline cellulose, gelatin, sugars, polyethylene glycol, natural and synthetic gums, polyvinylpyrrolidone, pregelatinised starch, hydroxypropyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose. Tablets may also contain diluents, such as lactose (monohydrate, spray-dried monohydrate, anhydrous and the like), mannitol, xylitol, dextrose, sucrose, sorbitol, microcrystalline cellulose, starch and dibasic calcium phosphate dihydrate.

Tablets may also optionally comprise surface active agents, such as sodium lauryl sulfate and polysorbate 80, and glidants such as silicon dioxide and talc. When present, surface active agents

may comprise from 0.2 wt% to 5 wt% of the tablet, and glidants may comprise from 0.2 wt% to 1 wt% of the tablet.

Tablets also generally contain lubricants such as magnesium stearate, calcium stearate, zinc stearate, sodium stearyl fumarate, and mixtures of magnesium stearate with sodium lauryl sulphate. Lubricants generally comprise from 0.25 wt% to 10 wt%, preferably from 0.5 wt% to 3 wt% of the tablet.

Other possible ingredients include anti-oxidants, colourants, flavouring agents, preservatives and taste-masking agents.

Exemplary tablets contain up to about 80% drug, from about 10 wt% to about 90 wt% binder, from about 0 wt% to about 85 wt% diluent, from about 2 wt% to about 10 wt% disintegrant, and from about 0.25 wt% to about 10 wt% lubricant.

Tablet blends may be compressed directly or by roller to form tablets. Tablet blends or portions of blends may alternatively be wet-, dry-, or melt-granulated, melt congealed, or extruded before tableting. The final formulation may comprise one or more layers and may be coated or uncoated; it may even be encapsulated.

The formulation of tablets is discussed in "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Solid formulations for oral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

Suitable modified release formulations for the purposes of the invention are described in US Patent No. 6,106,864. Details of other suitable release technologies such as high energy dispersions and osmotic and coated particles are to be found in Verna et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001).

The compounds of the invention may also be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include bolus, intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral, intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Ear implants can also be used. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

Parenteral formulations are typically aqueous solutions which may contain excipients such as salts, carbohydrates and buffering agents (preferably to a pH of from 3 to 9), but, for some applications, they

35

may be more suitably formulated as a sterile non-aqueous solution or as a dried form to be used in conjunction with a suitable vehicle such as sterile, pyrogen-free water.

5 The preparation of parenteral formulations under sterile conditions, for example, by lyophilisation, may readily be accomplished using standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

10 The solubility of the PPAR agonist(s) used in the preparation of parenteral solutions may be increased by the use of appropriate formulation techniques, such as the incorporation of solubility-enhancing agents.

15 Formulations for parenteral administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release. Thus compounds of the invention may be formulated as a solid, semi-solid, or thixotropic liquid for administration as an implanted depot providing modified release of the active compound. Examples of such formulations include drug-coated stents and PLGA microspheres.

20 The compounds of the invention may also be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or transdermally. Typical formulations for this purpose include drenches, gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Pour-on or spot-on formulations may be prepared by dissolving the active ingredient in an acceptable liquid carrier vehicle such as butyl digol, liquid paraffin or a non-volatile ester, optionally with the addition of a volatile component such as propan-2-ol. Alternatively, pour-on, spot-on or spray formulations can be prepared by encapsulation, to leave a residue of active agent on the surface of the animal. Injectable formulations may be prepared in the form of a sterile solution which may contain other substances, for example enough salts or glucose to make the solution isotonic with blood.

25 Other means of topical administration include delivery by electroporation, iontophoresis, phonophoresis, sonophoresis and microneedle or needle-free (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.) injection.

35 Formulations for topical administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

40 The compounds of the invention can also be administered intranasally or by inhalation, typically in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a

mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

The pressurised container, pump, spray, atomizer, or nebuliser contains a solution or suspension of the compound(s) of the invention comprising, for example, ethanol, aqueous ethanol, or a suitable alternative agent for dispersing, solubilising, or extending release of the active, a propellant(s) as solvent and an optional surfactant, such as sorbitan trioleate, oleic acid, or an oligolactic acid.

Prior to use in a dry powder or suspension formulation, the drug product is micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically less than 5 microns). This may be achieved by any appropriate comminuting method, such as spiral jet milling, fluid bed jet milling, supercritical fluid processing to form nanoparticles, high pressure homogenisation, or spray drying.

Capsules (made, for example, from gelatin or HPMC), blisters and cartridges for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as L-leucine, mannitol, or magnesium stearate. The lactose may be anhydrous or in the form of the monohydrate, preferably the latter. Other suitable excipients include dextran, glucose, maltose, sorbitol, xylitol, fructose, sucrose and trehalose.

A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1 µg to 20mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 µl to 100 µl. A typical formulation may comprise a compound of formula (I), propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents which may be used instead of propylene glycol include glycerol and polyethylene glycol.

Suitable flavours, such as menthol and levomenthol, or sweeteners, such as saccharin or saccharin sodium, may be added to those formulations of the invention intended for inhaled/intranasal administration.

Formulations for inhaled/intranasal administration may be formulated to be immediate and/or modified release using, for example, poly(DL-lactide-co-glycolic acid (PLGA). Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

In the case of dry powder inhalers and aerosols, the dosage unit is determined by means of a valve which delivers a metered amount. Units in accordance with the invention are typically arranged to

37

administer a metered dose or "puff" containing from 1 to 1000 µg of the compound of formula (I). The overall daily dose will typically be in the range 100 µg to 100 mg which may be administered in a single dose or, more usually, as divided doses throughout the day.

The compounds of the invention may be administered rectally or vaginally, for example, in the form of a suppository, pessary, or enema. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate. Silicone rubber based intravaginal devices can be used as appropriate.

Formulations for rectal/vaginal administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted and programmed release.

The compounds of the invention may also be administered directly to the eye or ear, typically in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulose polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

Formulations for ocular/aural administration may be formulated to be immediate and/or modified release. Modified release formulations include delayed-, sustained-, pulsed-, controlled-, targeted, or programmed release.

The compounds of the invention may be combined with soluble macromolecular entities, such as cyclodextrin and suitable derivatives thereof or polyethylene glycol-containing polymers, in order to improve their solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability for use in any of the aforementioned modes of administration.

Drug-cyclodextrin complexes, for example, are found to be generally useful for most dosage forms and administration routes. Both inclusion and non-inclusion complexes may be used. As an alternative to direct complexation with the drug, the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, i.e. as a carrier, diluent, or solubiliser. Most commonly used for these purposes are alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins, examples of which may be found in International Patent Applications Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

Acceptable liquid carriers include vegetable oils such as sesame oil, glycerides such as triacetin, esters such as benzyl benzoate, isopropyl myristate and fatty acid derivatives of propylene glycol, as well as organic solvents such as pyrrolidin-2-one and glycerol formal. The formulations are prepared

by dissolving or suspending the active ingredient in the liquid carrier such that the final formulation contains from 0.01 to 10% by weight of the active ingredient.

Such formulations are prepared in a conventional manner in accordance with standard veterinary practice.

These formulations will vary with regard to the weight of active compound contained therein, depending on the species of host animal to be treated, the severity and type of infection and the body weight of the host. For parenteral, topical and oral administration, typical dose ranges of the active ingredient are 0.05 to 5 mg per kg of body weight of the animal. Preferably the range is 0.01 to 1 mg per kg.

As an alternative the compounds may be administered to a ruminant with the drinking water or feedstuff and for this purpose a concentrated feed additive or premix may be prepared for mixing with the normal animal feed or drink.

Inasmuch as it may be desirable to administer a combination of active compounds, for example, for the purpose of treating a particular disease or condition, it is within the scope of the present invention that two or more pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound in accordance with the invention, may conveniently be combined in the form of a kit suitable for coadministration of the compositions.

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a PPAR agonist in accordance with the invention, and means for separately retaining said compositions, such as a container, divided bottle, or divided foil packet. An example of such a kit is the familiar blister pack used for the packaging of tablets, capsules and the like.

The kit of the invention is particularly suitable for administering different dosage forms, for example, oral and parenteral, for administering the separate compositions at different dosage intervals, or for titrating the separate compositions against one another. To assist compliance, the kit typically comprises directions for administration and may be provided with a so-called memory aid.

For administration to ruminants, the total daily dose of the compounds of the invention is typically in the range 0.05 mg/kg to 5mg/kg depending, of course, on the mode of administration. For example, oral administration may require a total daily dose of from 0.05mg/kg to 5mg/kg, while an intravenous dose may only require from 0.01mg/kg to 1mg/kg. The total daily dose may be administered in single or divided doses. The veterinarian will readily be able to determine doses for individual ruminants according to age, weight and need.

Formulation examples

In the formulations which follow, "active ingredient" means a compound used in the present invention.

Formulation 1: Solution for parenteral administration

Solution of active ingredient will be prepared as follows:

Ingredient	Quantity (mg/5ml)
Active ingredient	1-750
Potassium hydroxide	0.1-75
Sodium dihydrogen phosphate	0-50
Disodium hydrogen phosphate	0-100
Methyl Paraben	0-40
Water	Up to 5ml

5

Or

Formulation 1a: Solution for parenteral administration

Solution of active ingredient will be prepared as follows:

Ingredient	Quantity (mg/5ml)
Active ingredient	1-750
Potassium hydroxide	0-75
Sodium hydroxide	0-75
Sodium dihydrogen phosphate	0-50
Disodium hydrogen phosphate	0-100
PVP	0-50
Methyl Paraben	0-40
Water	Up to 5ml

10 **Formulation 2: Solution for parenteral administration**

Solution of active ingredient will be prepared as follows:

Ingredient	Quantity (mg/5ml)
Active ingredient	1-750
Sodium dihydrogen phosphate	0-50
Disodium hydrogen phosphate	0-100
Methyl Paraben	0-40
Water	Up to 5ml

Or

Formulation 3: Solution for parenteral administration

Solution of active ingredient will be prepared as follows:

Ingredient	Quantity (mg/5ml)
Active ingredient	1-500
Hydroxy propyl β -cyclodextrin	10-4000
Methyl Paraben	0-40
Water	Up to 5ml

Formulation 4: Solution for subcutaneous administration

5

Solution of active ingredient will be prepared as follows:

Ingredient	Quantity (mg)
Active ingredient	1-500
Glycerol Formal	100-10000

Formulation 5: Gelatin Capsules

Hard gelatin capsules are prepared using the following:

Ingredient	Quantity (mg/capsule)
Active ingredient	1-500
Starch, NF	0-1000
Starch flowable powder	0-250
Silicone fluid 350 centistokes	0-45

10

Formulation 6: Tablets -A tablet formulation is prepared using the ingredients below:

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active ingredient	0.25-500
Cellulose, microcrystalline	100-1000
Silicon dioxide, fumed	10-1000
Stearate acid	5-50

The components are blended and compressed to form tablets.

Alternatively, tablets each containing 1-500 mg of active ingredients are made up as follows:

Formulation 7: Tablets

Ingredient	Quantity (mg/tablet)
Active Ingredient	1-500
Starch	45-200
Cellulose, microcrystalline	35-100
Polyvinylpyrrolidone (as 10% solution in water)	4-20
Sodium carboxymethyl cellulose	4.5
Magnesium stearate	0.5-2
Talc	1-5

The active ingredients, starch, and cellulose are passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed thoroughly. The solution of polyvinylpyrrolidone is mixed with the resultant powders which are then
5 passed through a No. 14 mesh U.S. sieve. The granules so produced are dried at 50° - 60°C and passed through a No. 18 mesh U.S. sieve. The sodium carboxymethyl starch, magnesium stearate, and talc, previously passed through a No. 60 U.S. sieve, are then added to the granules which, after mixing, are compressed on a tablet machine to yield tablets.

10 Suspensions each containing 1-750 mg of active ingredient per 5 ml dose are made as follows:

Formulation 4: Suspensions

Ingredient	Quantity (mg/5 ml)
Active Ingredient	1-750 mg
Sodium carboxymethyl cellulose	50 mg
Syrup	1.25 mg
Benzoic acid solution	0.10 mL
Flavor	q.v.
Color	q.v.
Purified Water to	5 mL

The active ingredient is passed through a No. 45 mesh U.S. sieve and mixed with the sodium carboxymethyl cellulose and syrup to form a smooth paste. The benzoic acid solution, flavor, and
15 color are diluted with some of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

42

ANNEX A

This annex refers to the subject matter of US Provisional Patent Application Number 60/429508, filed on 26 November 2003 and published with International Patent Application Publication Number

- 5 WO04/048334, published on 10 June 2004. The subject matter of US60/429508 was recited in full in the priority application for the present application. For brevity, according to US60/429508 and WO04/048334, the compounds of formula (I), the compounds described by the preferred sub-formulas, the exemplified compounds of the listed preferred compounds are all incorporated by reference into the present application and are part of the present invention. For the avoidance of doubt, the following
- 10 examples from 60/429508 are compounds suitable for use according to the present invention:

Example 1-2 : (3-{1-[(4-Isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid benzyl ester

Example 1-12 : (3-{1-[(3-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

Example 1-22 : (3-{1-[(4-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

- 15 Example 1-32 : (3-{1-[(4-Fluoro-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

Example 1-4 : 2-{3-[1-[(4-Hydroxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-5 : 2-{3-[1-[(4-Isopropyl-benzoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

Example 1-6 : 2-{3-[1-[(2,4-Dimethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-7 : 2-Methyl-2-{3-[1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic

- 20 acid

Example 1-8 : 2-{3-[1-[3-(3-Methoxy-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-9 : 2-Methyl-2-{3-[1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

Example 1-10 : 2-Methyl-2-{3-[1-(pyridin-3-yl-acetyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

- 25 Example 1-11 : 2-Methyl-2-{3-[1-(pyridin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

Example 1-12 : 2-{3-[1-Cyclohexylacetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-13 : (S)-2-{3-[1-[(4-Isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-14 : (R)-2-{3-[1-[(4-Isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic

- 30 acid

Example 1-15 : 2-{3-[1-Isobutyryl-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-16 : 2-Methyl-2-{3-[1-phenylacetyl-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

Example 1-17 : 2-Methyl-2-{3-[1-(3-phenyl-propionyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

Example 1-18 : 2-Methyl-2-{3-[1-m-tolylacetyl-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

- 35 Example 1-19 : 2-Methyl-2-{3-[1-(pyridine-2-carbonyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

Example 1-20 : 2-Methyl-2-{3-[1-(pyridine-3-carbonyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid

Example 1-21 : 2-{3-[1-Benzoyl-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-22 : 2-{3-[1-[(3-Fluoro-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

Example 1-23 : 2-{3-[1-[(3-Chloro-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

- 40 Example 1-24 : 2-{3-[1-[(4-Chloro-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy}-2-methyl-propionic acid

- Example 1-25 : 2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-26 : 2-Methyl-2-(3-{1-(3-piperidin-1-yl-propiony)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-27 : 2-Methyl-2-(3-{1-(3-methyl-butyryl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 5 Example 1-28 : 2-(3-{1-[(4-Ethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-29 : 2-(3-{1-[(2-Methoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-30 : 2-Methyl-2-(3-{1-(o-tolylacetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-31 : 2-Methyl-2-(3-{1-(p-tolylacetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-32 : 2-(3-{1-[(3,5-Dimethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 10 acid
- Example 1-33 : 2-Methyl-2-(3-{1-[(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-34 : 2-(3-{1-[(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 15 Example 1-35 : 2-Methyl-2-(3-{1-[(3-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-36 : 2-Methyl-2-(3-{1-(3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-propiony)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-37 : 2-Methyl-2-(3-{1-(piperidin-1-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 20 Example 1-38 : 2-Methyl-2-(3-{1-(morpholin-4-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-39 : 2-Methyl-2-(3-{1-(piperazin-1-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-40 : 2-(3-{1-[(1H-Benzimidazol-2-yl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-41 : 2-(3-{1-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 25 Example 1-42 : 2-(3-{1-[(2-Hydroxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-43 : 2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-44 : 2-(3-{1-[(4-Ethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-45 : 2-(3-{1-(4-Isobutyl-benzoyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-46 : 2-(3-{1-[(4-Isobutyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 30 Example 1-47 : 2-Methyl-2-(3-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl)-benzoyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-48 : (S)-2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-49 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 35 Example 1-50 : (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-51 : (R)-2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 40 Example 1-52 : (S)-2-(3-{1-[(4-Cyclohexyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid

- Example 1-53 : (S)-2-(3-{1-[(4-Methanesulfonyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-54 : (S)-2-(3-{1-[(Biphenyl-4-yl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-55 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(naphthalen-2-yl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 5 Example 1-56 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-57 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(naphthalen-1-yl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-58 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 10 Example 1-59 : 2-(4-{1-[(4-Isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-60 : 2-Methyl-2-(4-{1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-61 : 2-(4-{1-[(4-Isopropyl-benzoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-62 : 2-Methyl-2-(4-{1-[(pyridin-2-yl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 15 Example 1-63 : 2-(4-{1-[3-(4-Isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 1-64 : (3-{1-[(4-Isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-acetic acid
- Example 2 : 2-(3-{1-[(4-Isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 2-1 : 2-(3-{1-[2-(4-Isopropyl-phenoxy)-2-methyl-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 20 Example 2-2 : 2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 2-3 : (S)-2-(3-{1-[(4-Isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 25 Example 2-4 : (R)-2-(3-{1-[(4-Isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 2-5 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 2-6 : (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 30 Example 2-7 : 2-(3-{1-[(3-Isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 2-8 : 2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 2-9 : 2-Methyl-2-(3-{1-[m-tolyl-oxyacetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 2-10 : 2-Methyl-2-(3-{1-[(3-trifluoromethyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 35 Example 2-11 : (S)-2-(3-{1-[(3-Isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 3 : 2-(3-{1-[3-(4-Isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- Example 3-1 : 2-Methyl-2-(3-{1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 40

Example 3-2 : 2-Methyl-2-(3-{1-[3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid

Example 4 : 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester

5 Example 4-1 : 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-isopropyl-phenyl ester

Example 4-2 : 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-tert-butyl-phenyl ester

10 Example 4-3 : (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester

Example 4-4 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester

Example 5 : 3-[3-(1-carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester

15 Example 5-1 : 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 5-2 : (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester

20 Example 5-3 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester

Example 5-4 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-cyclohexyl-benzyl ester

Example 5-5 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-ethyl-benzyl ester

25 Example 5-6 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 5-7 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethoxy-benzyl ester

Example 5-8 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester

30 Example 5-9 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-fluoro-benzyl ester

Example 5-10 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzyl ester

35 Example 5-11 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 5-12 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-trifluoromethoxy-benzyl ester

Example 6 : 3-[3-(1-carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester

40 Example 6-1 : (3S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 6-2 : 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-cyclopropyl-benzyl ester

Example 7 : (S)-3-[3-(1-carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid methyl ester

Example 7-1 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 2-methoxy-ethyl ester

Example 7-2 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid isopropyl ester

Example 7-3 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester

Example 7-4 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid isobutyl ester

Example 7-5 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid cyclohexylmethyl ester

Example 8 : 2-methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid

Example 8-1 : 2-[3-[1-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

Example 8-2 : 2-Methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid

Example 8-3 : (S)-2-Methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid

Example 8-4 : (S)-2-[3-[1-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

Example 8-5 : (S)-2-[3-[1-(Cyclohexylmethyl-carbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

Example 8-6 : 2-[3-[1-(4-isopropyl-phenylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid

Example 9 : (R)-3-[3-carboxy-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 9-1 : (R)-2-methyl-5-[1-(4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid

Example 9-2 : (S)-2-methyl-5-[1-(4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid

Example 9-3 : 2-methyl-5-[1-(4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid

Example 9-4 : (S)-3-[3-carboxy-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 9-5 : 3-[3-carboxy-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 9-6 : 2-Methyl-5-[1-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid

Example 9-7 : 5-[1-(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid

Example 9-8 : 2-Methyl-5-[1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid

Example 9-9 : 2-Methyl-5-[1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acryloyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid

Example 9-10 : 5-[1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-acryloyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid

Example 9-11 : 2-Methyl-5-[1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid

- Example 9-12 : 5-[1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- Example 9-13 : 3-[3-Carboxy-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester
- Example 9-14 : (R)-2-Methyl-5-[1-(4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- Example 9-15 : (S)-2-Methyl-5-[1-(4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- 5 Example 9-16 : (R)-3-[3-Carboxy-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester
- Example 9-17 : 2-Methyl-4-[1-(4-trifluoromethyl-benzoyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- Example 9-18 : 2-Methyl-4-[1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- Example 9-19 : 2-Methyl-4-[1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acryloyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- 10 Example 9-20 : 2-Methyl-4-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- Example 9-21 : 3-(4-Carboxy-3-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester
- Example 9-22 : 4-[1-(4-isopropyl-benzoyl)-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- 15 Example 9-23 : 4-[1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- Example 9-24 : 4-[1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-acryloyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- Example 9-25 : 3-(4-Carboxy-3-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester
- Example 9-26 : 2-Methyl-4-[1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- Example 9-27 : 4-[1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- 20 Example 9-28 : isomer of 2-methoxy-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid from L tartaric acid.
- Example 9-29 : isomer of 2-methoxy-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid from D tartaric acid
- Example 9-30 : 2-Fluoro-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- 25 Example 9-3 : 1-[3-(3-Carboxy-4-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester]
- Example 10 : {3-[4-methyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-piperidin-1-yl}-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-yl]-methanone
- 30 Example 11 : (S)-2-Methyl-2-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-propionic acid
- Example 11-1 : (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester
- Example 11-2 : (R)-2-Methyl-2-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-propionic acid
- 35 Example 11-3 : (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester
- Examples 11-4, 11-5 and 11-6 were prepared using methods analogous to those described in Example 11 and 11-1.
- Example 11-4 : 2-Methyl-2-(2-methyl-4-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-propionic acid
- 40

Example 11-5: 3-[4-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-3-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 11-6: (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester and (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-

5 piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester

Example 12: (S)-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-acetic acid

Example 12-2: (R)-(2-Methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-acetic acid

10 Example 12-3: (R)-3-(3-Carboxymethoxy-4-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester.

Example 12-4: (2-Methyl-4-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-acetic acid

Example 12-5: 3-(4-Carboxymethoxy-3-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-

15 Example 13 C,C,C-Trifluoro-N-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide

Example 13-13: [3-(Carboxymethyl-amino)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester

Example 13-2: (2-Methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenylamino)-acetic acid

20

49

ANNEX B

A preferred aspect of the invention is the use of a PPAR agonist of a formula or structure disclosed below. Methods of making the compounds disclosed in Annex B can be found by reference to the relevant publication, which are all incorporated by reference.

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US20040053979A1 and incorporate examples 1 - 72.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004020420A1 and incorporate examples 1 - 140.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004006118A1 and incorporate examples 1 - 24.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of FR2841800A1 and incorporate examples 28-31.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of FR2841784A1 and incorporate examples 29-34.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000790A1 and incorporate examples 1 - 15.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000789A1 and incorporate examples 1 - 138.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000295A1 and incorporate examples 1 - 30.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000294A1 and incorporate examples 1 - 14.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003099821A1 and incorporate examples 1 - 73.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003099793A1 and incorporate examples 1 - 379.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6653334B1 and incorporate examples 1 - 185.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003084916A2 and incorporate examples 1 - 134.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003181494A1 and incorporate examples 1 - 10.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003074052A1 and incorporate examples 1 - 7.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003074051A1 and incorporate examples 1 - 25.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003074050A1 and incorporate examples 1 - 33.

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003072102A1 and incorporate examples 1 - 133.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003072100A1 and incorporate examples 1 - 206.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003072099A1 and incorporate examples 1 - 16.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003158232A1 and incorporate examples 1 - 71.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003059875A2 and
10 incorporate examples 1 - 26.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003053976A1 and incorporate examples 1 - 5.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003053974A1 and incorporate examples 1 - 19.
- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003051828A1 and incorporate examples 1 - 3.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003051822A1 and incorporate examples 1 - 2.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003051821A1 and
20 incorporate examples 1 - 2.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003048130A2 and incorporate examples 1 - 221.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003048116A2 and incorporate examples 1 - 52.
- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003048108A2 and incorporate examples 1 - 48.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003043997A1 and incorporate examples 1 - 15.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003043985A1 and
30 incorporate examples 1 - 7.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003033481A1 and incorporate examples 1 - 72.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003020269A1 and incorporate examples 1 - 48.
- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003008022A1 and incorporate examples 1 - 3.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003004458A1 and incorporate examples 1 - 90.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002100813A2 and
40 incorporate examples 1 - 379.

51

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002100403A1 and incorporate examples 1 - 758.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002098895A1 and incorporate examples 1 - 4 and particularly example 2, 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino)methyl]phenoxy]propionic acid and example 4, 2-methyl-2-[4-[[[4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino)methyl]-phenoxy]propionic acid.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002098894A1 and incorporate examples 1 - 8, and particularly examples 2 and 4.

10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002096358A2 and incorporate examples 1 - 62.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002096357A2 and incorporate examples 1 - 15.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2002173683A1 and incorporate examples 1 - 29.

15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002092084A1 and incorporate examples 1 - 8.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002081454A1 and incorporate examples 1 - 49.

20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002076177A2 and incorporate examples 1 - 15.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6444816B1 and incorporate examples 1 - 20.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6440961B1 and incorporate examples 1 - 34.

25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002064084A2 and incorporate examples 1 - 33.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002062798A2 and incorporate examples 1 - 50.

30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002062774A1 and incorporate examples 1 - 57.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US20020103242A1 and incorporate examples 1 - 29.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002059098A1 and incorporate examples 14-123.

35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002050047A1 and incorporate examples 1-12.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002046174A1 and incorporate examples 1 - 20.

40 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002038553A2 and incorporate examples 1-157.

52

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002030914A1 and incorporate examples 1-9.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6369067B1 and incorporate examples 1-30.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002028729A2 and incorporate examples 1-29.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002018355A1 and incorporate examples 1-83.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002018332A1 and
10 incorporate examples 1-72.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002018331A1 and incorporate examples 1-147.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2002002200A1 and incorporate examples 1-2.
- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001087882A2 and incorporate examples 1-132.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001079150A1 and incorporate examples 1-6.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001055088A1 and
20 incorporate examples 1-25.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001055085A1 and incorporate examples 1-155.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001040207A1 and incorporate examples 1-57.
- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001025228A1 and example 32.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001016120A1 and incorporate examples 1-74.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000078313A1 and
30 incorporate examples 1-12.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000078312A1 and incorporate examples 1-10.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000088572A1 and incorporate examples 1-77.
- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of EP1044988A1 and incorporate examples 1-21.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000023407A2 and incorporate examples 1 – 5 and in particular example 5, 2-(4-(2-(1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethylphenylthio)-2-methylpropionic acid.
- 40 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6054453A and incorporate examples 1-23.

53

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000008002A1 and incorporate examples 1-80.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9958510A1 and incorporate examples 1-150.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9938850A1 and incorporate examples 1-38.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9919313A1 and incorporate examples 1-23.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9908501A2 and
- 10 Incorporate examples 1-64.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004005233A1 and incorporate examples 1-42.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000785A2 and incorporate examples 1-107.
- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003074495A1 and incorporate examples 1 - 144.
- A suitable compound of the invention includes the compound of claim 1 of WO2002096893A1: 2-methyl-2-[4-[(4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]thiazol-5-yl-carbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
- 20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003011819A1 and incorporate examples 1-81.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002062799A1 and incorporate examples 1-20.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002060434A2 and
- 25 Incorporate examples 1-28.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002060434A2 and incorporate examples 1-28.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2002055502A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200228737A1 and
- 30 Incorporate examples 1-5.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200160807A1 and incorporate examples 1-28.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200063190A1 and incorporate examples 1-2.
- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200063209A1 and incorporate examples 1-4.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200064888A1 and incorporate examples 1-59.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US8130214A and
- 40 Incorporate examples 1-34.

54

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of FR2781222A1 and incorporate examples 1-81.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9832485A1 and incorporate examples 1-75.

- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9916758A1 and incorporate examples 1-34.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004024728A1 and incorporate examples 1-72.

- 10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004020408A1 and incorporate examples 1-189.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004005286A1 and incorporate examples 1-28.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000762A2 and incorporate examples 1-58.

- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004000315A1 and incorporate examples 1-114.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003086581A1 and incorporate examples 1-88.

- 20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003043998A1 and incorporate examples 1-21.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003033453A1 and incorporate examples 1-29.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003018553A1 and incorporate examples 1-127.

- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US06028088 and incorporate compound 3.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004019288A1 and incorporate examples 1-53.

- 30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004020993A1 and incorporate examples 1-207.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004022489A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004024885A1 and incorporate examples 1-20.

- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004025985A1 and incorporate examples 1-42.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00004011A1 and incorporate examples 1-81.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00023415A1 and incorporate examples 1-18.

- 40 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00023416A1 and incorporate examples 1-13.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00023417A1 and incorporate examples 1-11.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00023425A1 and incorporate examples 1-8.

5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00023445A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00023451A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00027832A2 and incorporate examples 1-38.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00039113A1 and

10 incorporate examples 35-89.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00050414A1 and incorporate examples 1-35.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00053801A1 and incorporate examples 1-8.

15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00055118A1 and incorporate examples 1-7.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00083153A1 and incorporate examples 1-81.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00083161A1 and

20 incorporate compounds 1-8.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00083190A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00083198A1 and incorporate examples 1-5.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00083208A1 and

25 incorporate examples 1-4.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO00078314A1 and incorporate examples 1-3.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO02053546A1 and incorporate examples 1-43.

30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO02082772A1 and incorporate examples 1-18.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO02084130A1 and incorporate examples 1-119.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO02084549A1 and

35 incorporate examples 1-77.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002074291A2.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002080813A1 and incorporate examples 1-77.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002082590A1 and

40 incorporate examples 1 - 174.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004037775A1 and incorporate examples 1-8.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004037776A2 and incorporate examples 1-41.

5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004037777A1 and incorporate examples 1-80.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004037778A1 and incorporate examples 1-80.

10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004037779A1 and incorporate examples 1-80.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004037828A1 and incorporate examples 1-8.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004041275A1 and incorporate examples 1-88.

15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004043951A1 and incorporate examples 1-12.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004046091A2 and incorporate examples 1-37.

20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004048333A1 and incorporate examples 1-29.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004048334A1 and incorporate examples 1-1 ~ 13-2.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004048338A1 and incorporate examples 1-28.

25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004048351A2 and incorporate examples 1-7.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004052840A1 and incorporate examples 1-22.

30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004056740A1 and incorporate examples 1-42.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004056748A1 and incorporate examples 1-4.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 and claim 2 of WO2004058251A1.

35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004060671A1 and incorporate examples 1-22.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004063148A1 and incorporate examples 1-178.

40 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004063155A1 and incorporate examples 1-110.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004063165A1.

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004063184A1 and incorporate examples 1-15.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004063190A1 and incorporate examples 1-73.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004068963A2 and incorporate examples 1-9.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004068964A2 and incorporate examples 1-168.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004071504A1 and
- 10 incorporate examples 1-141.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004072022A1 and incorporate examples 1-53.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004073608A2 and incorporate examples 1-420.
- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004074284A1 and incorporate examples 1-43.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004075815A2 and incorporate examples 1-13.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004076401A1 and
- 20 incorporate examples 1-15.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004076402A1 and incorporate examples 1-82.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004076426A1 and incorporate examples 1-50.
- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004076427A1 and incorporate examples 1-85.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004076428A1 and incorporate examples 1-91.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004076447A1 and
- 30 incorporate examples 1-68.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004082621A2 and incorporate examples 1-29.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004082117A1 and incorporate examples 1-41.
- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004082130A2 and incorporate examples 1-41.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004082131A1 and incorporate examples 1-179.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004082145A1 and
- 40 incorporate examples detailed on pages 53-162.

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004093879A1 and incorporate examples detailed on pages 37-48.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004100845A1 and incorporate examples detailed on pages 5-7.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004103987A1 and incorporate examples 1-14.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004108888A2 and incorporate examples 1-222.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004110883A2 and
- 10 incorporate examples 1-287.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004110884A1 and incorporate examples 1-11.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004110885A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113270A2 and
- 15 incorporate examples 1-23.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113278A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113282A1 and incorporate examples 1-12.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113283A1.
- 20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113284A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113285A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004113331A1 and incorporate examples 1-28.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2005000841A1 and
- 25 incorporate examples 1-53.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 and claim 2 of WO2005002524A2.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003098788A1 and incorporate examples 1-14.
- 30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003091211A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2003292439A2.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003042194A1.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004198774A1 and incorporate example 1.
- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of EP1424330A1 and incorporate examples 1-50.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of EP1452521A1 and incorporate examples 1-178.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003014073A1 and
- 40 incorporate examples 1-5.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003004484A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of EP1405848A1 and incorporate examples 1-8.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004102834A1 and incorporate examples 1-598.

- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004214888A1 and incorporate examples 1-414.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004138271A1 and incorporate examples 1-75.

- 10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004116708A1 and incorporate examples 1-31.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004063775A1 and incorporate examples 1-83.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2002193848A2.

- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004138213A1 and incorporate examples 1-12.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002046178A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of EP1348898A1 and incorporate examples 1-28.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002046148A1.

- 20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002044131A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002044130A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002044129A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002044127.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2002080382A1.

- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003187088A1 and incorporate examples 1-127.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of EP1277488A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003109570A1 and incorporate examples 1-18.

- 30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003212100A1 and incorporate examples 1-28.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2001281812A2.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001038325A1 and incorporate examples 1-348.

- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6734199B1 and incorporate examples 1-13.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6545028B1 and incorporate examples 1-4.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6730687B1 and

- 40 incorporate examples 1-27.

61

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6508797B1 and incorporate examples 1-197.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6821994B2 and incorporate examples 1-7.

- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claims 1 - 10 of US6508757B1. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003032871A1 and incorporate examples 1-1 - 4-3.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9911255A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claims 1-3 of EP1216980A1 and

- 10 Incorporate examples 1-351.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2005005421A1 and incorporate examples 1-6 and 7-1 - 7-15.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2005004187A1 and incorporate examples 1-35.

- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004088276A1 and incorporate examples detailed on pages 4-7.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004198814A1 and incorporate examples 1-232.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004074238A1 and

- 20 Incorporate examples 1-23.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004063168A1 and incorporate examples 1-183.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2004122069A1 and incorporate examples 1-68.

- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004048371A1 and incorporate examples 1-13.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004110419A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004103995A1 and incorporate examples 1 - 35 and particularly preferred examples include example 20, 2-ethylpropane.

- 30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002030895A1 and incorporate examples 1 - 360.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002028821A2 and incorporate examples 1 - 360.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002050048A1 and

- 35 Incorporate examples 1 - 12.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002040020A1 and in particular the compound 5-pyridylaminoethoxybenzylthiazolidine-2,4-dione.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 6 of WO2002028434A2 and in particular the compound (2-methyl-4-trifluoromethylphenyl) thiazol-5-ylmethylthio]phenoxy)-acetic acid.

- 40 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 6 of WO2002028433A2 and in particular the compound (2-methyl-4-trifluoromethylphenyl) thiazol-5-ylmethylthio]phenoxy)-acetic acid.

- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001017994A1 and incorporate examples 1 – 19.
- Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001000803A1, and incorporate examples 1 – 89.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 3 of WO8736578A1. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO8731907A1 and incorporate examples 1 – 128. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of FR2849849A1 and incorporate examples 1 – 70.
- 10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of FR2845087A1 and incorporate examples 1 – 14. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004020409A1 and incorporate examples 1 – 24. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004019889A2 and
- 15 incorporate examples 1 – 57. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004010892A1 and incorporate examples 1 – 8. Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004010938A1 and incorporate examples 1 – 24.
- 20 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004007488A1 and incorporate examples 1 – 57. The compound identified within the reference Drug Data Report, 2000,22(10):908, 292536 is a PPAR α agonist. Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(3):286, 296200 and 296201 are
- 25 PPAR α and PPAR γ agonists. Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(3):287, 296212, 296213, 296214, 296216 and 296218 are PPAR α and PPAR γ agonists. Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(3):241, 330408, 330413, 330417, 330419 and 330421 are PPAR α and PPAR γ agonists.
- 30 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(8):523, 337293, 337294, 337295, 337296, 337297, 337298, 337299, 337300, 337301, 337302, 337303 and 337304 are PPAR α agonists. The compound identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(8):788, 258635 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- 35 The compound identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(9):890, 275437 is a PPAR α and a PPAR γ agonist. The compound identified within the reference Drug Data Report, 2201,23(8):586, 278308 is a PPAR α and a PPAR γ agonist. The compound identified within the reference Drug Data Report, 1999,21(11):1034, 280303 is a
- 40 PPAR α agonist.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2000,22(4):338, 285581 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2000,22(5):439, 288461, 288464, 288465, 288466, 288467, 288468 and 288469 are PPAR α and PPAR γ agonists.

- 5 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2000,22(8):709, 288364, 288365, 288366 and 288367 are PPAR α and PPAR γ modulators.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(6):572, 292314 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.

- 10 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(2):148, 294058, 294064 and 294065 are PPAR α and PPAR γ agonists.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(2):191, 298485 is a PPAR α agonist.

- 15 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(6):780, 302204, 302205, 302208, 302209, 302210, 302211, 302212, 302213, 302214, 302215 and 302216 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(8):781, 302217, 302218, 302219, 302220, 302221, 302222, 302223, 302224 and 302225 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(8):782, 302323, 302324, 302325, 302327, 302328 and 302329 are PPAR α and PPAR γ agonists.

- 20 The compound identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(5):438, 302324 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(9):888, 303998 and 303999 are PPAR α and PPAR γ agonists.

- 25 The compound identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(9):889, 307374 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2001,23(11):1077, 308993, 308994, 308995, 308996, 308997, 308998, 308999 and 309000 are PPAR α and PPAR γ agonists.

- 30 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(2):139, 312257, 312259, 312260, 312261, 312262 and 312264 are PPAR α and PPAR γ agonists.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(6):759, 322124 is a PPAR α agonist.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(3):240, 314998 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.

- 35 The compound identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(1):93, 317368 is a PPAR α agonist.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(6):530, 318903, 318906, 318907, 318909, 318910, 318911, 318912 and 318913 are PPAR α and PPAR γ agonists.

- 40 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(8):721,

69

321286, 321287, 321288, 321289, 321290, 321291, 321292, 321293 and 321294 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(10):942, 322638, 322639, 322640, 322641 and 322642 are PPAR α agonists.

- 5 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(10):943, 322643, 322644, 322645, 322646, 322648 and 322649 are PPAR α agonists.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(9):849, 322744 is a PPAR α agonist.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(8):806, 324518, 345324,

- 10 345325, 345326 and 345327 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(11):996, 325426, 325429, 325430, 325431, 325432, 325433, 325434, 325435 and 325437 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(11):1045, 325717, 325718, 325719, 325720, 325722, 325724, 325727 and 325728 are PPAR α and PPAR γ agonists.

- 15 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(11):997, 325956, 325957, 325959, 325960, 325961, 325962, 325963, 325964 and 325966 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2002,24(11):998, 325970, 325971, 325972, 325973, 325975, 325976, 325978, 325982 and 325984 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(3):244, 331410, 331412,

- 20 331415, 331416, 331418, 331420, 331423, 331426, 331429, 331433 and 331436 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(3):245, 333187 and 333185 are PPAR α , PPAR γ and PPAR δ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(4):344, 333764, 333765,

- 25 333766, 333767, 333768, 333769, 333770, 333771 and 333772 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(4):345, 334821, 336820 and 336821 are PPAR α and PPAR γ agonists.

The compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(5):433, 335714 is a PPAR α and a PPAR γ agonist.

- 30 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(7):823, 339425, 339426, 339427 and 339428 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(9):808, 347876, 347879, 347880, 347881, 347882, 347884, 347885, 347886 and 347887 are PPAR α and PPAR γ agonists.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2003,25(11):995, 354383, 354384,

- 35 354385, 354386, 354387, 354388 and 354389 are PPAR α and PPAR γ agonists.

The compound identified within the reference Drug Data Report, 2004,26(2):141, 359331 is a PPAR α and PPAR γ agonist.

Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2004,26(2):141, 359334 and 359335 are PPAR α agonists.

- 40 Compounds identified within the reference Drug Data Report, 2004,26(2):142, 359336, 359337, 359338 and 359339 are PPAR α agonists.

- The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, No 5, 831-35, 2003:
Example 9, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, No 16, 2795-98, 2003:
Example 12, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- 5 The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, No 19, 3185-90, 2003:
Example 5, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, No 3, 399-403, 2003:
Example 2c, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 13, No 20, 3541-44, 2003:
10 Example 12, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 12, No 3, 333-35, 2002:
Example (+)-5, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- The compound identified within the reference *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 42, No 19, 3785-88, 1999:
GW-9578, is a PPAR α and a PPAR γ agonist.
- 15 The compound identified within the reference *J.Med.Chem.*, 46, No 17, 3581-89, 2003: Compound 10,
is a PPAR α agonist.
- The compound identified within the reference *J. Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 309, No
3, 970-977, 2004: NS-220 is a PPAR α agonist.
- Suitable compounds of the invention also include compounds identified within the reference *Winegar*
20 *D A, Role of peroxisome proliferator-activated receptors in atherosclerosis, Current Opinion in*
Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs, 2000, Vol 2 No 3: pages 235, in table 1, in
particular PPAR α agonists: Bezafibrate, Bezafibrate, Ciprofibrate, Clofibrate, Etofylline-clofibrate,
Fenofibrate, Gemfibrozil, GW-9820, WY-14646 and GW-9578; and PPAR γ agonists: Troglitazone,
Pioglitazone, Rosiglitazone, GI-262570, Darglitazone, Isaglitazone, Englitazone, GW-7845, LY-
- 25 300512, GW-1829, AD-5075 and L-796448.
- Suitable compounds of the invention also include compounds identified within reference: Wilson T,
Brown P, Sternbach D, Henke B: The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *Journal Med*
Chem (2000) 43: 527-550.
- Suitable compounds of the invention also include compounds identified within reference: Hertz R,
30 Bihars-Shieban J, Bar-Tana J: Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs.
Suppression of apolipoprotein C-III. *Journal Biol Chem* (1995) 270: 13470-13475.
- Suitable compounds of the invention also include compounds identified within reference: Gaw A,
Shepherd J: Fibric acid derivatives. *Curr Opin Lipidol* (1991) 2:39-42.
- Suitable compounds of the invention also include compounds identified within reference: Brown P,
35 Winegar D, Plunket K, Moore L, Lewis M, Wilson J, Sundseth S, Koble C, Wu Z, Chapman J,
Lehmann J, Klewer S, Wilson T: A ureido-thioacetic acid (GW9578) is a subtype-sensitive PPAR α
agonist with potent lipid-lowering activity, *Journal Med Chem* (1999) 42: 3785-3788.
- Suitable compounds of the invention also include compounds identified within reference: Wilson T,
Cobb J, Cowan D, Wiethe R, Correa I, Prakash S, Beck K, Moore L, Klewer S, Lehmann J: The
40 structure-activity relationship between peroxisome proliferator-activated receptor γ agonism and the
anti-hyperglycemic activity of thiazolidinediones. *Journal Med Chem* (1996) 39:865-868.

Suitable compounds of the invention also include compounds identified within reference: Berger J, Leibowitz M, Doebber T, Eibrecht A, Zhang B, Zhou G, Blasas C, Cullinan C, Hayes N, Li Y, Tanen M, Ventre J, Wu M, Berger R, Mosley R, Marquis R, Santini C, Sahoo S, Tolman R, Smith R, Moller D:

- Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and PPAR δ ligands produce distinct biological effects. *Journal Biol Chem* (1999) 274:6718-6275.
- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004024705A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004019927A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003191144A1 and incorporate examples 1 - 5.
- 10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003181434A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003134885A1 and incorporate examples 1 - 34.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of FR2833949A1 and incorporate examples 1 - 23.
- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003109580A1 and incorporate examples 1 - 8.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2003128639A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2003128539A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US2003083329A1 and
- 20 incorporate compounds 1 - 132.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2003016285A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002102780A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002100812A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claims 1 and 2 of
- 25 WO2002100413A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002088840A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200208880A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2002338555A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002080899A1.
- 30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002079162A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002078957A1 and particularly [4-{4-[2-[2-chlorophenyl]-5-isopropylloxazol-4-yl]butyryl]phenyl]acetonitrile.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002071827A2 and incorporate examples 1 - 65.
- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002051820A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2002179588A1.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6353011B1 and incorporate examples 1 - 9.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002013864A1.
- 40 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002012210A1 and incorporate examples 1 - 86.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2002008188A1 and incorporate examples 1 - 31.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO200200833A1, and incorporate compounds 1 - 505.

- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001087860A2 and incorporate examples 1 - 2.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001083427A1 and in particular, N-[4-(4-methylpiperazin-1-ylcarbonyl)phenyl]-(2-chloro-5-nitrophenyl)carboxamide.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001080854A1.

- 10 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2001131173A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of JP2001097954A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6706783B1 and incorporate examples 1 - 9.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6780431B1 and

- 15 incorporate examples 1 - 9 and particularly example 1, N-[(4-nitrophenyl)methyl]-5-[(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)methyl]-2-methoxybenzamide.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of US6787556B1 and incorporate examples 1 - 12.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001012187A2 and

- 20 incorporate examples 1 - 31.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2001000579A1 and incorporate examples 1 - 372.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000084878A1 and incorporate examples 1 - 104.

- 25 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2000063161A1 and incorporate examples 1 - 8.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9838845A1 and incorporate examples 1 - 49.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO9915520A1.

- 30 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004110982A1.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004069241A1 and incorporate examples 1 - 6.

Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004073593A2 and incorporate examples 1 - 23.

- 35 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of WO2004073698A1 and incorporate examples 1 - 28.

ANNEX C

A preferred aspect of the invention is the use of a PPAR agonist of a formula or structure disclosed below. Methods of making the compounds disclosed in Annex C can be found by reference to the relevant publication, which are all incorporated by reference.

- 5 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB02/00043, WO2002084130 and includes Examples 1-119.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB02/00045, WO2002084549, and includes Examples 1-77
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB02/02843, WO
- 10 03/0185538, and includes Examples 1-127
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB04/001159, WO 2004/092145, and includes Examples A1-A22, B1-B29, C1-C85 and D1-D43.
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB03/01131, WO 03/082278, and includes Examples 1-1 to 1-15.
- 15 Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB2004/000338, WO2004-074284, and includes Examples 1-43
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB03/00817, WO 2003/074052, and includes Examples 1-7
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB03/00882, WO
- 20 03/074051, and includes Examples 1-25
Suitable compounds of the invention include the subject matter of claim 1 of PCT/IB04/001178, WO 04/091604, and includes Examples 1-207

CLAIMS

1. The use of a PPAR agonist in the manufacture of a medicament to increase ruminant serum glucose concentration.
- 5 2. The use according to claim 1, with the proviso that a compound of formula I, Annex A, is not used.
3. The use according to claim 1, wherein the PPAR agonist is a PPAR alpha selective agonist.
- 10 4. The use as claimed in claim 1, wherein the PPAR agonist is of a formula selected from the formulae disclosed in Annex A, Annex B or Annex C.
5. The use as claimed in claim 4, wherein the PPAR agonist is of a formula disclosed in Annex C.
- 15 6. The use as claimed in claim 5, wherein the PPAR agonist is a compound of formula (I) of WO2003084916A2.
7. The use according to any one of claims 1 to 6 for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant diseases associated with reduced serum glucose concentration.
- 20 8. The use according to claim 7 wherein the ruminant disease associated with reduced serum glucose concentration is selected from fatty liver syndrome, dystocia, immune dysfunction, impaired immune function, toxification, primary ketosis, secondary ketosis, downer cow syndrome, indigestion, inappetence, retained placenta, displaced abomasum, mastitis, (endo-)metritis, infertility, low fertility,
- 25 lameness, subacute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress e.g. heat, poor housing, overcrowding, shipping, dominance or illness.
9. The use according to any one of claims 1 to 8 wherein the excessive accumulation of triglycerides in liver tissue is prevented or alleviated.
- 30 10. The use according to claims 8 or 9 for the palliative, prophylactic or curative treatment of fatty liver.
11. The use according to any one of claims 1 to 10 wherein the excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum is prevented or alleviated.
- 35 12. The use according to any one of claims 1 to 11 wherein the PPAR agonist is administered during the period from 30 days prepartum to 70 days postpartum.
13. The use according to any one of claims 1 to 12 wherein the PPAR agonist is administered up to
- 40 three times during the first seven days postpartum.

14. The use according to claim 12 wherein the PPAR agonist is administered at parturition.

15. The use as claimed in any one of claims 1 to 14 wherein ruminant milk quality and/or milk yield is increased.

5

16. The use according to claim 15 wherein peak milk yield is increased.

17. The use according to claim 15 wherein an overall increase in ruminant milk yield is obtained during the 305 days of the bovine lactation period.

10

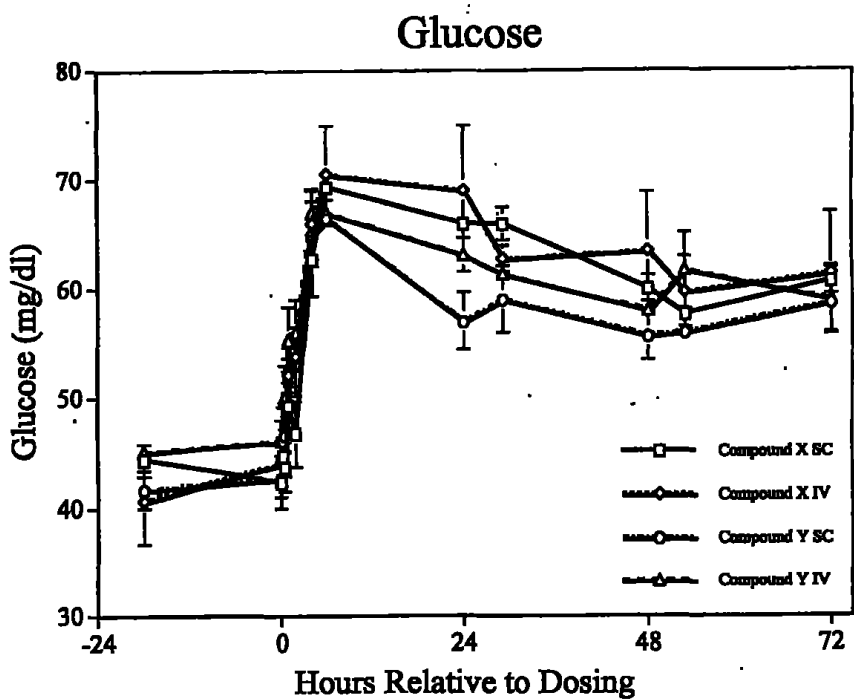
18. The use according to claim 15 wherein an overall increase in ruminant milk yield is obtained during the first 60 days of the bovine lactation period.

19. The use according to claim 15 wherein the PPAR agonist is administered to a healthy ruminant.

15

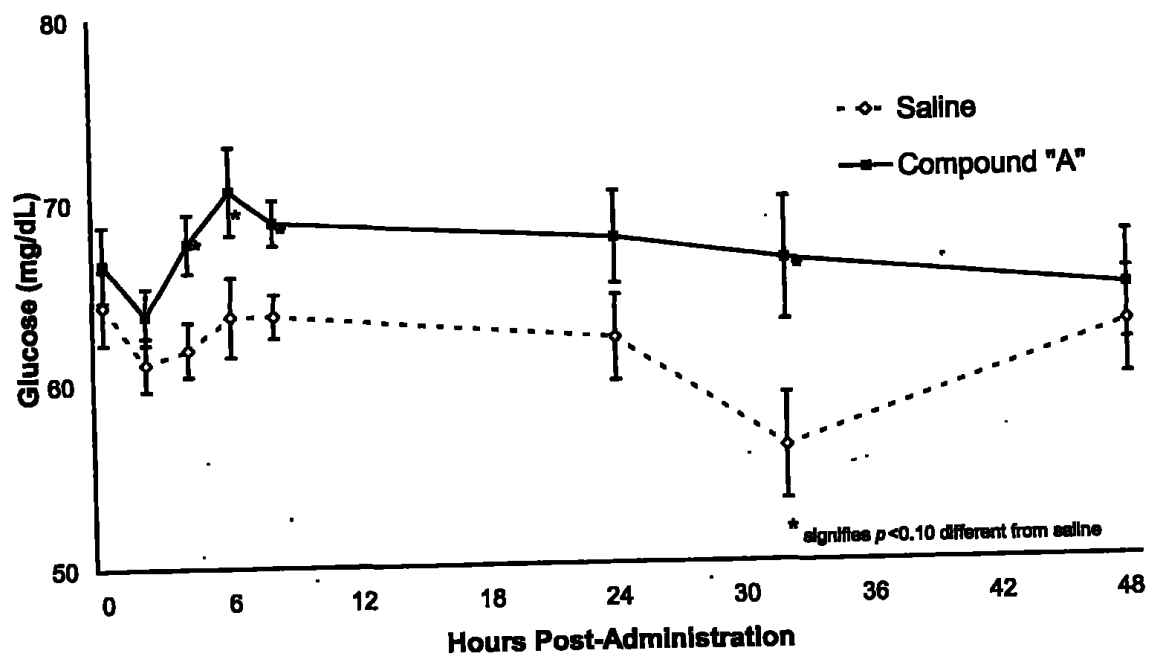
[Handwritten signature]

Fig 1



[Handwritten signature]

Fig 2

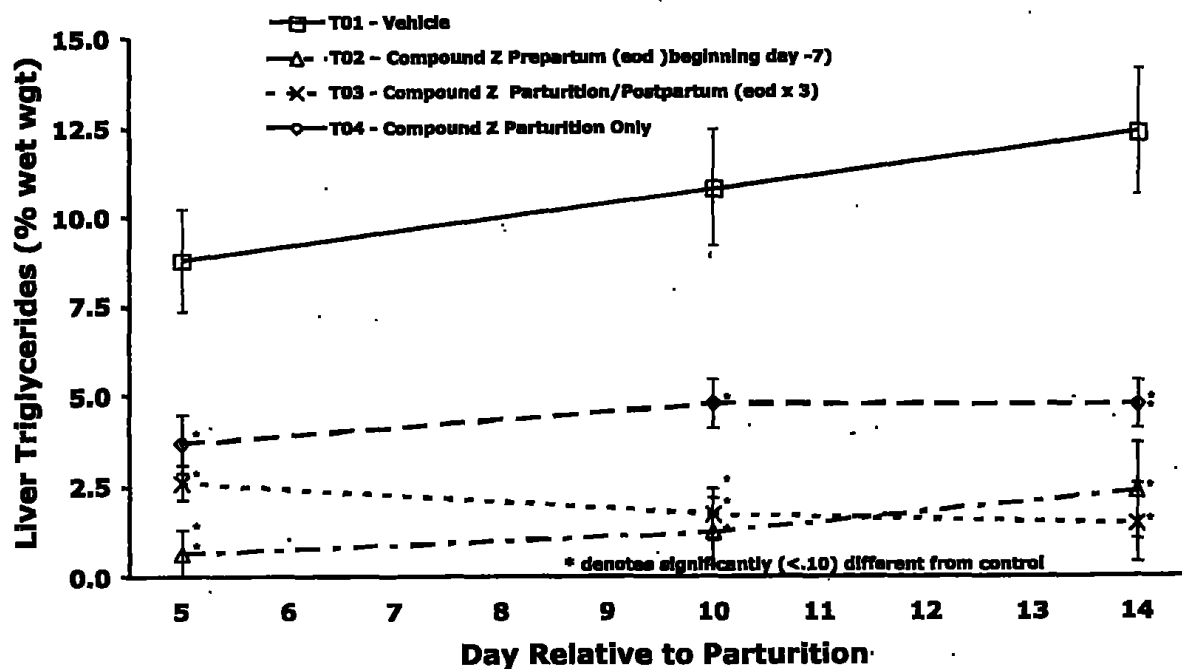


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

27

Fig 3

Liver Triglycerides

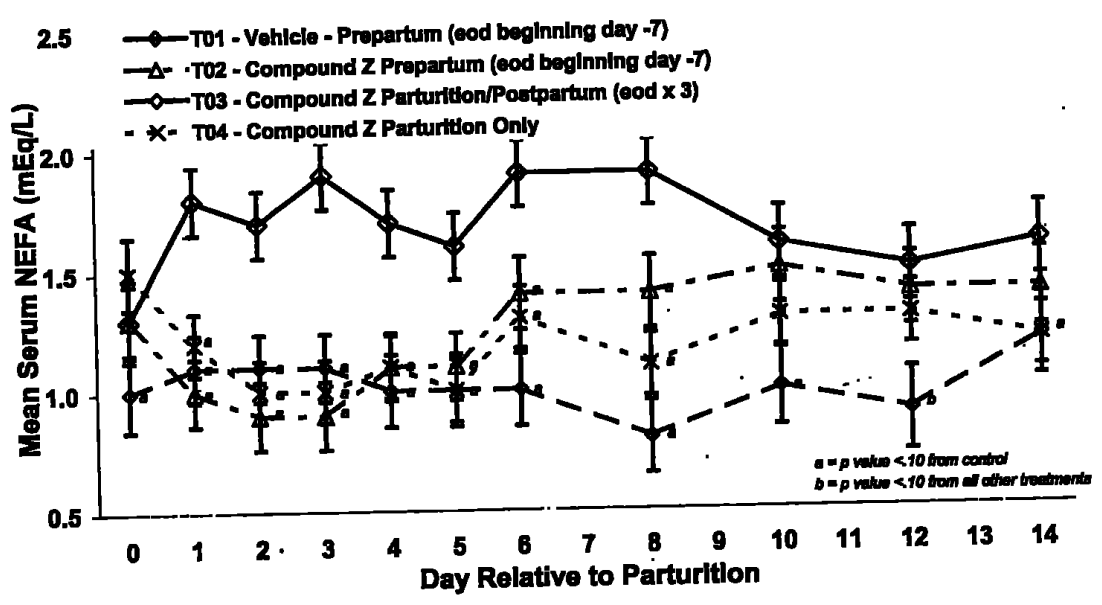


SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

27

Fig 4

Serum NEFA



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

75

W/O 2005/115369

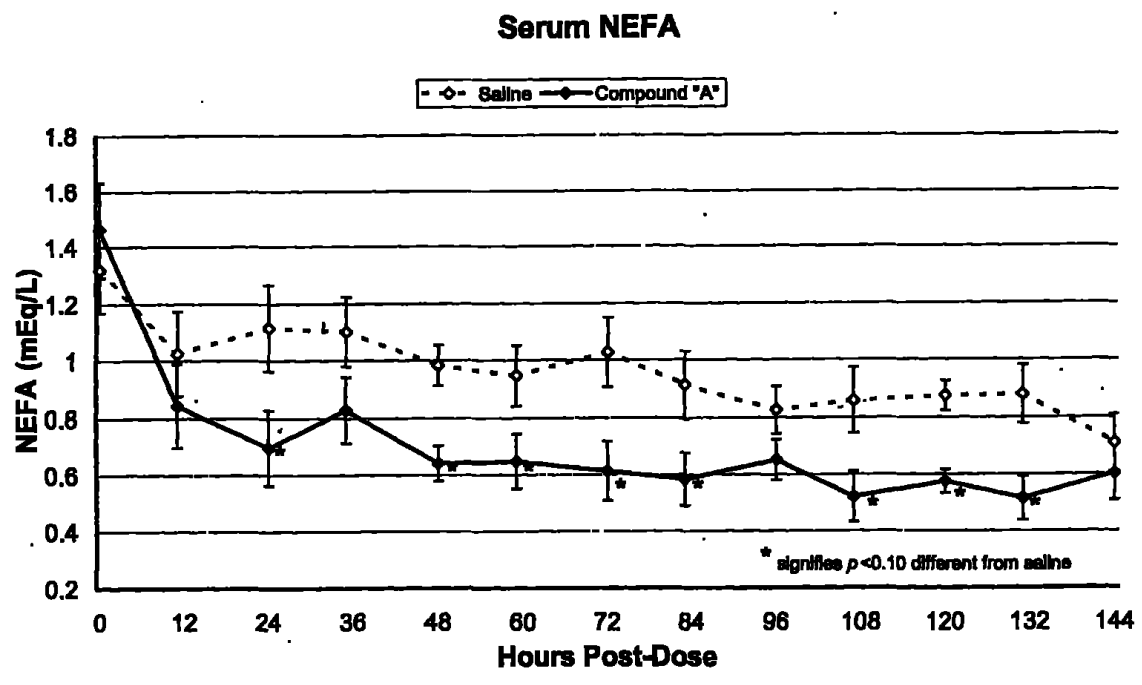
5/6

PCT/IB2005/001501

Handwritten signature

Fig 5

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



26

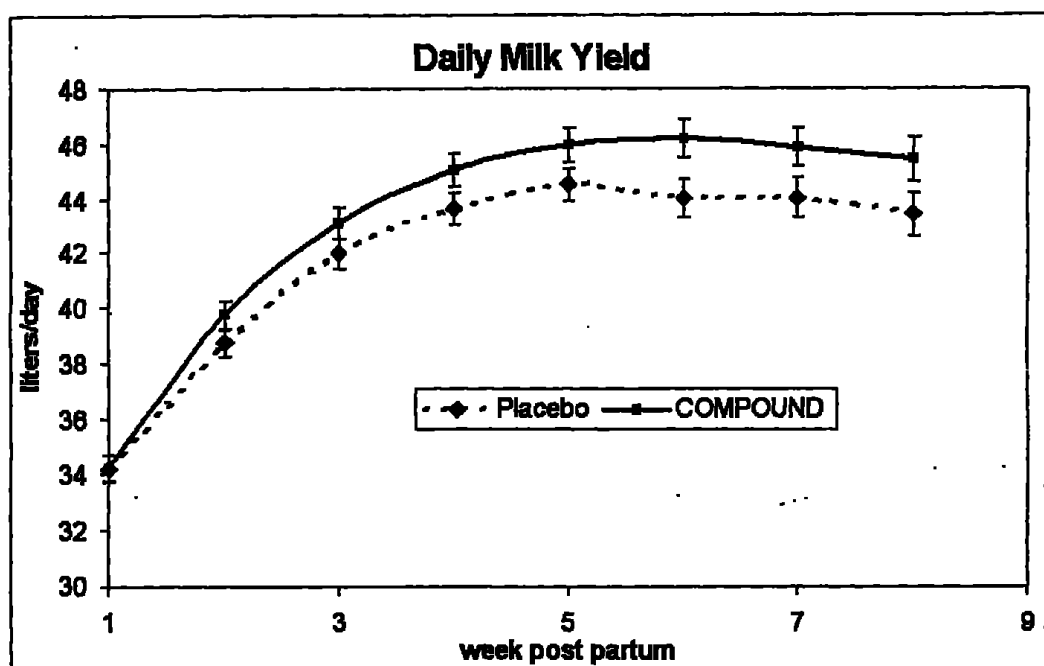
W/O 2005/11369

6/6

PCT/JP2005/001501

26

Fig 6



NUEVO USO**Campo de la invención**

La invención descrita en esta memoria se refiere al uso nuevo de un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR), para aumentar los niveles de glucosa sérica en rumiantes. En particular, la invención proporciona el uso de un agonista del PPAR en el tratamiento de enfermedades de rumiantes asociadas con concentraciones reducidas de glucosa sérica. En un aspecto separado, también se proporciona el uso de un agonista del PPAR en el tratamiento de la lipidosis hepática felina.

Antecedentes de la invención

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) están implicados en una serie de procesos biológicos y estados patológicos que incluyen la hipercolesterolemia, dislipidemia y diabetes. Los PPAR son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de los factores de transcripción que incluyen receptores de esteroides, tiroides y vitamina D. Tienen una función en el control de la expresión de proteínas que regulan el metabolismo de lípidos y carbohidratos y son activados por ácidos grasos y metabolitos de ácidos grasos. Hay tres subtipos de PPAR, PPAR alfa, PPAR beta (a veces denominado también PPAR delta) y PPAR gamma. Cada receptor muestra un patrón diferente de expresión tisular y diferencias en la activación por compuestos estructuralmente diferentes. Los receptores PPAR están asociados con la regulación de la sensibilidad a la insulina y niveles de glucosa en la sangre, diferenciación de macrófagos, respuesta inflamatoria y diferenciación celular. Por consiguiente, los PPAR se han asociado con la obesidad, diabetes, carcinogénesis, inflamación, esterilidad, hipertensión, hiperplasia, arterosclerosis, dislipidemia e hipercolesterolemia, (J. Berger, D. E. Moller, *Annu. Rev. Med.* 2002, 53, 409).

Además, los agonistas del PPAR alfa reducen los triglicéridos y el colesterol LDL en el plasma, y por lo tanto son útiles para tratar la hipertrigliceridemia, dislipidemia y la obesidad. El PPAR gamma está asociado con el desarrollo de la diabetes mellitus no dependiente de insulina (DMNDI), hipertensión, enfermedad arterial coronaria, dislipidemia y algunos tumores malignos. Finalmente, se ha demostrado que la activación del PPAR beta aumenta los niveles de HDL. (Leibowitz, documento WO97/28149, agosto 1997.) Más recientemente, se ha descrito que un agonista selectivo del PPAR beta ha mostrado un aumento relacionado con la dosis del HDL-C sérico y una disminución de LDL-C y VLDL-TG en macacos de mediana edad resistentes a la insulina. (W. R. Oliver et al., *PNAS*, v. 98, pp, 5306-5311, 2001).

Se ha mostrado que todos los genes del PPAR disminuyen los niveles de glucosa en el plasma, (F. A. Gordon, E. Fayard, F. Picard, J. Auwerx, *Annual Reviews of Physiology*, 2003, 65, 261). El gen del PPAR alfa se ha implicado en una serie de procedimientos metabólicos regulando genes implicados en la gluconeogénesis, cetogénesis, absorción de ácidos grasos y oxidación en mamíferos (M. C. Sugden, K. Bulmer, G. F. Gibbons, B. L. Knight, M. J. Holness, *Biochem. J.*, 2002, 364, 361). Se ha mostrado que los agonistas del PPAR alfa en el hígado de ratones reducen las enzimas implicadas en la gluconeogénesis (A. Hermanowski-Vosatka, D. Gerhold, S. S. Mundt, V. A. Loving, M. Lu, Y. Chen, A. Elbecht, M. Wu, T. Doebber, L. Kelly, D. Milot, Q. Guo, P. Wang, M. Ippolito, Y. Chao, S. D. Wright, R. Thieringer, *Biochemical and Biophysical Research communications*, 2000, 279, 330). Los ácidos grasos afectan a la utilización de la glucosa, y tras el tratamiento con agonistas del PPAR alfa mejora la utilización de la glucosa (B. Jacotot, D. Mathe, J. C. Fruchart, *Proceedings of the Xlth International Symposium on Atherosclerosis*, Paris, 5-9 octubre 1997, (1998), 33). También se ha mostrado que los agonistas del PPAR alfa disminuyen los niveles de glucosa (K. Kuwabara, K. Murakami, M. Todo, T. Aoki, T. Asaki, M. Mural, J. Yano, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2004). Además el PPAR alfa puede estar implicado en la regulación de la secreción de insulina, que aumenta la disposición de glucosa (M. C. Sugden, M. J. Holness, *Diabetes*, 2004, 53, Suppl. 1, S71). Es interesante, que la glucosa reduce la expresión del PPAR alfa en la célula beta pancreática, (R. Roduit, J. Morin, F. Masse, L. Segall, E. Roche, C. B. Newgard, F. Jeannet-Assimakopoulou, M. Prentki, *J. Biological Chemistry*, 2000, 275, 46, 35799), y por lo tanto los niveles de glucosa elevados crónicos pueden estar implicados en la menor oxidación de grasas y desintoxicación de lípidos. Por lo tanto, es necesario un buen equilibrio con el fin de corregir un equilibrio de energía negativo sin producir efectos perjudiciales en el metabolismo de lípidos.

El gen del PPAR gamma es un regulador importante de la homeostasis de lípidos y glucosa. Se cree que la mayor sensibilidad a la insulina se debe a la transcripción de genes implicados en la disposición de glucosa (*Diabetes*, 2004, 53, Suppl 1., S60). También se ha mostrado que el PPAR beta aumenta la disposición de glucosa. Sin embargo, no está claro si los genes de los PPAR tienen una función en los procesos de ácidos grasos o carbohidratos en rumiantes. Tampoco se conocen los factores que afectan a la expresión de genes del PPAR y su sensibilidad a los ligandos endógenos en el ganado. En condiciones normales, los rumiantes dependen casi exclusivamente de la gluconeogénesis a partir del propionato en el hígado para satisfacer sus requisitos de glucosa, y a diferencia de los mamíferos monogástricos,

absorben poca glucosa directamente del tracto digestivo.

Se han seleccionado genéticamente vacas lecheras para una mayor producción de leche (que en algunos casos supera 15.000 kg por lactancia). Con el fin de mantener esta producción, la vaca requiere una aportación de energía significativa del alimento. La enfermedad, el estrés y/o el parto pueden comprometer el apetito de la vaca que a menudo da como resultado una menor aportación de energía y un equilibrio energético global negativo.

El equilibrio energético se define como la ingestión de energía menos el gasto de energía, y se describe que un animal tiene un equilibrio energético negativo si su ingestión de energía no es suficiente para satisfacer las demandas de mantenimiento y producción (p. ej., leche). Una vaca con un equilibrio energético negativo tiene que encontrar la energía para satisfacer el déficit de sus reservas corporales. Las vacas con balance energético negativo tienden a perder condición física y peso vivo, teniendo tendencia a perder condición y peso a una velocidad mayor las vacas que tienen un déficit energético mayor. Es importante gestionar bien el equilibrio energético y la salud general de la vaca en el periodo de transición, puesto que este intervalo es críticamente importante para la salud, producción y aprovechamiento posteriores de las vacas lecheras durante todo el ciclo de lactancia.

Por ejemplo, la eficacia reproductiva alta (tal como altas tasas de preñez por servicio) se ha asociado con un periodo de transición satisfactorio (J. F. Roche, D. Mackey, M. D. Diskin, *Animal Reproduction Science*, 2000, 60-61, 703). Además, el equilibrio energético negativo y los parámetros de enfermedad asociados con el equilibrio energético negativo durante el periodo de transición, pueden reducir la fertilidad aumentando el intervalo a la primera ovulación e inhibiendo el desarrollo folicular (M. C. Lucy, *J. Dairy Science*, 2001, 84, 1277). Se ha definido el intervalo entre partos óptimo con el fin de planear ciclos de lactancia consecutivos de modo que se maximice la producción de leche. Recientemente, la fertilidad del rebaño ha disminuido en muchas regiones, y como consecuencia aumenta el tiempo entre las lactancias consecutivas, dando como resultado una disminución de la producción de leche con el tiempo (o menor eficacia económica en la producción de leche).

También se puede afectar directamente a la producción de leche durante el periodo de transición; la pérdida de producción de leche en la lactancia prematura puede afectar notablemente a la producción durante la lactancia entera, dando como resultado una pérdida económica significativa, (J. K. Drackley, XXII World Buiatrics Congress, Hannover, 2002, 224; J. K. Drackley, *J. Dairy science*, 1999, 82, 2259).

Un problema particular que todavía no se ha resuelto es el ajuste metabólico

sustancial necesario para proporcionar sustratos para la síntesis de leche después del parto. El déficit de energía predomina en el parto prematuro, y aunque los análisis proporcionan algún entendimiento de los sucesos biológicos, es necesaria una mayor comprensión en este campo (C.K. Reynolds, P.C. Aikman, B. Lupoli, D.J. Humphries, D.E. Beever, *J. Dairy Science*, 2003, 86, 1201; A.W. Belk, *J. Anim. Sci*, 1995, 73, 2804; J.K. Drackley, H.M. Dann, N.B. Litherland and J.P. Underwood, *California Animal Nutrition Conference*, Fresno, CA, EE.UU., 13-14 de mayo 2003, 1-16; J. K. Drackley, *J. Dairy science*, 1999, 82, 2259; R.R. Grummer, *J. Anim. Sci*, 1995, 73, 2820). La lactogénesis (G.C. Waghorn, R.L. Baldwin, *J. Dairy Sci.*, 1984, 67, 531) aumenta la demanda de glucosa como precursor para la síntesis de lactosa, y de aminoácidos y ácidos grasos para la síntesis de leche desde el día 1 antes del parto, con demandas adicionales después del parto. Desgraciadamente, el suplemento de glucosa en el agua para beber de las vacas en el periodo de transición no tiene efecto en las concentraciones de glucosa sérica o en el equilibrio energético, y puede producir más bien acidosis ruminal en lugar de ser beneficioso (V.R. Osborne, K.E. Leslie, B.W. McBride, *Canadian Journal of Animal Science*, 2002, 427). La infusión intravenosa de glucosa en las vacas lactantes no tiene efecto en la producción de leche (D.M. Amaral, J.J. Veenhuizen, J.K. Drackley, M.H. Cooley, A.D. McGilliard, J.W. Young, *J. Dairy Sci.*, 1990, 73, 1244). Además, el tratamiento de las vacas en lactancia establecida con glucocorticoides disminuye la producción de leche a pesar del aumento de las concentraciones de glucosa en la sangre (R.K. Braun, E.N. Bergman, T.F. Albert, J.A. V. M. A. 1970, 157, 7, 941).

Se han realizado algunos trabajos en ovejas que muestran que la sensibilidad a la insulina disminuye durante el final de la preñez y después del parto, aumentando así la lipólisis, movilización de AGNE (ácidos grasos no esterificados), movilización de aminoácidos y ahorro de la utilización de la glucosa (Ball y referencias en el mismo, véase antes). En ovejas al principio de la lactancia, la falta de lipogénesis y la baja utilización de glucosa y acetato por el tejido adiposo se asocia con bajos niveles de insulina en el plasma. No se ha investigado la sensibilidad a la insulina en el ganado.

El objetivo de esta invención es aumentar la glucosa endógena para mejorar el equilibrio energético asociado con el estrés, enfermedad y durante el periodo de transición.

La ingestión de alimento disminuye por el estrés, enfermedad y durante el periodo de transición, de modo que no hay disponible suficiente propionato para la gluconeogénesis. El catabolismo de los aminoácidos de la dieta o del músculo esquelético contribuye de forma significativa a la síntesis de glucosa. Los ácidos

grasos de cadena larga (o ácidos grasos no esterificados, AGNE) también se movilizan de la grasa corporal. Los AGNE, ya elevados desde alrededor de 7 días antes del parto, son una fuente de energía significativa para la vaca durante el periodo inicial después del parto y cuanto mayor es el déficit energético mayor es la concentración de AGNE en la sangre. Los AGNE que circulan son absorbidos por el hígado y oxidados a dióxido de carbono o cuerpos cetónicos, incluyendo 3-hidroxiacetato, por las mitocondrias o se vuelven a transformar vía esterificación en triglicéridos y se almacenan. Además, la capacidad del hígado para sintetizar lipoproteínas de muy baja densidad para exportar triglicéridos del hígado es limitada.

Es significativo que si el hígado absorbe AGNE en exceso, la acumulación de cuerpos cetónicos puede conducir a la cetosis, y un almacenamiento excesivo de triglicéridos puede conducir al hígado graso. El hígado graso afecta a las funciones normales del hígado tales como la gluconeogénesis y algunos procesos de desintoxicación. El síndrome del hígado graso, que puede conducir a la recuperación prolongada de otras enfermedades, puede dar como resultado una mayor incidencia de problemas de salud, y el desarrollo de la "vaca calda" que muere.

Por lo tanto, las secuelas del periodo de transición de la vaca incluyen síndrome del hígado graso, cetosis, baja resistencia a enfermedades (abomaso desplazado, cojera), disfunción inmunitaria, (mastitis, metritis), rendimiento reproductor pobre (estro irregular, intervalo entre partos prolongado, viabilidad fetal pobre, quistes ováricos, metritis, placenta retenida), menor producción de leche (producción máxima de leche, producción de leche de 305 días). El hígado graso se ha desarrollado en gran parte por el día después del parto y precede a cetosis inducida (secundaria). Normalmente da como resultado mayor esterificación de los AGNE absorbidos de la sangre debido al equilibrio energético negativo acoplado con la baja capacidad del hígado del rumiante para secretar triglicéridos como lipoproteínas de muy baja densidad. Mejorando el equilibrio energético o por tratamiento del equilibrio energético negativo, se reducirá la extensión negativa de las secuelas.

Fuera del periodo de transición, el tratamiento con agonistas del PPAR será útil cuando la vaca padezca diarrea, infección bacteriana, bajo rendimiento reproductivo, abomaso desplazado, choque, inmunodeficiencia, neumonía, desequilibrio electrolítico, dolor, cetosis, inapetencia, ingestión de alimento reducida; debido a la corrección del equilibrio energético por elevación de la concentración de glucosa en el plasma a niveles fisiológicos normales.

La respuesta a los agonistas del PPAR alfa depende de la especie, siendo la respuesta de algunas especies mejor que la de otras (G.D. Cappon, R.C.M. Liu, S.R.

Frame, M.E. Hurtt, *Drug and Chemical Toxicology*, 2002, 25, 3, 255).

Más recientemente Drackley ha supuesto que las dietas preparto con alto contenido de grasa pueden haber incrementado la expresión del PPAR alfa, dando como resultado la oxidación hepática incrementada y esterificación disminuida de ácidos grasos en tejido hepático de vacas en el periodo de transición. Sin embargo, la interacción de los procesos biológicos es complicada como se ha descrito, y el conocimiento de los genes importantes, enzimas y sustratos endógenos necesarios para optimizar el equilibrio energético en las vacas es limitado. Además, no se conoce cómo afectará la modificación de la expresión del PPAR a la producción o calidad de la leche, lipólisis o gluconeogénesis, puesto que los AGNE son sustratos críticos para la biosíntesis tanto de leche como de glucosa.

La solicitud de patente provisional de EE.UU. (US) 60/574171, que comparte la fecha de prioridad de la presente invención, describe el uso de agonistas del PPAR como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional número (WO) 04/048334, en el tratamiento del equilibrio energético negativo en rumiantes.

En general es necesario un medicamento seguro y eficaz para aumentar los niveles de glucosa sérica en rumiantes. En particular, es necesario un medicamento para tratar la enfermedad de rumiantes asociada con concentraciones reducidas de glucosa sérica. En particular es necesario un medicamento para rumiantes tales como ovejas y vacas, más en particular para ovejas y vacas periparturientas, en especial para vacas lecheras periparturientas.

También es necesario un tratamiento seguro y eficaz de enfermedades de rumiantes asociadas con concentraciones reducidas de glucosa sérica, en las que la enfermedad incluye cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, función inmunitaria dañada, mastitis, (endo)-metritis, esterilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis ruminal subaguda e ingestión de nutrientes inadecuada asociada con estrés, p. ej., por calor, alojamiento pobre, hacinamiento, transporte, dominio o enfermedad.

En particular, es necesario un medicamento tanto para aumentar los niveles de glucosa sérica del rumiante como para tratar el síndrome del hígado graso.

El tratamiento se administra preferiblemente fácilmente por vía oral o por vía parenteral, preferiblemente no presenta restos en la carne y/o la leche y preferiblemente no requiere un periodo de retención. También preferiblemente no es tóxico para los manipuladores del alimento y de los animales.

Se ha descubierto un nuevo uso de un agonista del PPAR para aumentar la concentración de glucosa sérica en el rumiante. En particular, se ha descubierto un uso

nuevo de un agonista del PPAR para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades de rumiantes asociadas con la concentración reducida de glucosa sérica.

5 Por consiguiente, un aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR, en la fabricación de un medicamento para aumentar la concentración de glucosa sérica en el rumiante.

Otro aspecto de la invención es un método para aumentar la concentración de glucosa sérica en el rumiante, que comprende administrar a un rumiante una cantidad eficaz de un agonista de PPAR.

10 Los aspectos adicionales de la invención son como se definen en la descripción y en las reivindicaciones.

Un uso preferido es el uso del grupo de agonistas del PPAR descrito en el siguiente Anexo A, Anexo B y Anexo C.

Descripción de los dibujos:

15 La FIGURA 1 muestra el cambio en la concentración de glucosa sérica bovina después de administrar dos agonistas del PPAR, el Compuesto X y el Compuesto Y;

La FIGURA 2 describe el cambio en la concentración de glucosa sérica bovina después de administrar un agonista del PPAR, el Compuesto A;

20 La FIGURA 3 muestra el contenido de triglicéridos en el hígado bovino después de administrar un agonista del PPAR, el Compuesto Z;

La FIGURA 4 muestra los niveles de AGNE séricos bovino después de administrar un agonista del PPAR, el Compuesto Z;

La FIGURA 5 describe los niveles de AGNE séricos después de administrar un agonista del PPAR, el Compuesto A;

25 La FIGURA 6 describe la producción media de leche diaria en 124 vacas preñadas, no lactantes tratadas con un agonista del PPAR, el "COMPUESTO", frente al placebo.

Sumario de la Invención

30 La presente invención proporciona el uso de un agonista de PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar la concentración de glucosa sérica en rumiantes.

Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones de glucosa sérica en rumiantes, con la condición de que no se use un compuesto de fórmula I, como se describe en el Anexo A.

35 Un aspecto preferido de la invención es el uso de un agonista selectivo del

PPAR alfa.

Un aspecto alternativo de la invención es el uso de un agonista selectivo del PPAR gamma.

5 Otro aspecto alternativo de la invención es el uso de un agonista selectivo del PPAR beta.

Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR más selectivo para el PPAR alfa y PPAR gamma que para el PPAR beta.

Un aspecto alternativo de la invención es el uso de un agonista del PPAR más selectivo para el PPAR beta y PPAR gamma que para el PPAR alfa.

10 Otro aspecto alternativo de la invención es el uso de un agonista del PPAR más selectivo para el PPAR beta y alfa que para el PPAR gamma.

Un aspecto preferido de la invención es el uso de un agonista del PPAR de una fórmula seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo A, Anexo B o Anexo C.

15 Un aspecto alternativo de la invención es el uso de un agonista del PPAR de una fórmula seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo B o Anexo C.

Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR de fórmula I descrito en el Anexo A.

Un aspecto preferido de la invención es el uso de un agonista de un PPAR de una fórmula seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo C.

20 Un aspecto más preferido de la invención es el uso de un compuesto agonista del PPAR seleccionado de los compuestos descritos en el Anexo A, Anexo B o Anexo C.

Incluso es más preferido el uso de un compuesto seleccionado de los compuestos descritos en el Anexo C.

25 Un uso preferido alternativo es cuando el agonista del PPAR tiene una fórmula seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo C, con el encabezamiento PCT/IB04/001178, o PCT/IB04/00038, o PCT/IB04/001159. Lo más preferiblemente, el agonista del PPAR se selecciona de los compuestos preferidos descritos en el Anexo C, con los encabezamientos PCT/IB04/001178, o PCT/IB04/00038, o
30 PCT/IB04/001159.

Un aspecto preferido de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades de rumiantes asociadas con concentraciones reducidas de glucosa sérica.

35 Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones de glucosa sérica

en el rumiante, en donde también se previene o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático, y/o también se previene o alivia la elevación excesiva de los niveles de ácidos grasos no esterificados.

Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la
5 fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades de rumiantes asociadas con concentraciones reducidas de glucosa sérica, en donde también se previene o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático, y/o también se previene o alivia la elevación excesiva de los niveles de ácidos grasos no esterificados.

10 Preferiblemente, la enfermedad del rumiante asociada con las concentraciones reducidas de glucosa sérica se selecciona del síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, envenenamiento, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, función inmunitaria dañada, mastitis, (endo)-metritis, esterilidad, fertilidad baja, cojera,
15 acidosis ruminal subaguda e ingestión inadecuada de nutrientes asociada con el estrés, p. ej. por calor, alojamiento pobre, hacinamiento, transporte, dominio o enfermedad.

Más preferiblemente, la enfermedad del rumiante se selecciona del síndrome del hígado graso, cetosis primaria, síndrome de la vaca caída, (endo-)metritis y
20 fertilidad baja.

Preferiblemente, el agonista del PPAR se administra a un rumiante con concentraciones reducidas de glucosa sérica o menores que las típicas.

Todavía otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR para fabricar un medicamento para el tratamiento del equilibrio energético negativo en
25 rumiantes, preferiblemente para el tratamiento de enfermedades asociadas con el equilibrio energético negativo en rumiantes.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome del hígado graso y/o enfermedades asociadas con el síndrome del hígado graso.

30 Preferiblemente, las enfermedades asociadas con el equilibrio energético negativo en rumiantes o asociadas con el síndrome del hígado graso, se seleccionan del síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria deteriorada, envenenamiento, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca caída, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis,
35 (endo)-metritis, esterilidad, fertilidad baja, fasciolosis y cojera.

Más preferiblemente, cuando la invención es el uso de un agonista del PPAR

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del equilibrio energético negativo, o de una enfermedad asociada con el equilibrio energético negativo en rumiantes, o para el tratamiento del síndrome del hígado graso y/o enfermedades asociadas con el síndrome del hígado graso, el agonista del PPAR tiene una fórmula
5 seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo C, con el encabezamiento PCT/IB04/001178, o PCT/IB04/00038, o PCT/IB04/001159. Lo más preferiblemente, el agonista del PPAR se selecciona de los compuestos preferidos descritos en el Anexo C, con el encabezamiento PCT/IB04/001178, o PCT/IB04/00038, o PCT/IB04/001159.

Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la
10 fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones de glucosa sérica en el rumiante, y para la mejora de la fertilidad, incluyendo una respuesta menor a las tasas de servicio, ciclo estral normal, tasas de concepción mejoradas, y viabilidad fetal mejorada.

Todavía otro aspecto de la invención es el uso de un agonista de PPAR en la
15 fabricación de un medicamento para el tratamiento de la homeorresis eficaz para acomodar el parto y la lactogénesis.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I, en la fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones de glucosa sérica en el rumiante y para mejorar o mantener el funcionamiento del hígado del rumiante y
20 las señales homeostáticas durante el periodo de transición.

En un aspecto de la invención, el agonista del PPAR se administra durante el periodo desde 30 días antes del parto a 70 días después del parto.

En otro aspecto de la invención, el agonista del PPAR se administra antes del parto y opcionalmente también en el parto.

Todavía en otro aspecto de la invención, el agonista del PPAR se administra después del parto. Todavía en otro aspecto de la invención, el agonista del PPAR se
25 administra en el parto.

Más preferiblemente, el agonista del PPAR se administra durante el periodo desde 3 semanas antes del parto a 3 semanas después del parto.

En otro aspecto de la invención, el agonista del PPAR se administra hasta tres
30 veces durante los primeros siete días después del parto.

Preferiblemente, el agonista del PPAR se administra una vez durante las primeras 24 horas después del parto.

En otro aspecto de la invención, el agonista del PPAR se administra antes del
35 parto y hasta cuatro veces después del parto.

En otro aspecto de la invención, el agonista del PPAR se administra en el parto

y después hasta cuatro veces después del parto.

Otro aspecto de la invención es el uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones de glucosa sérica en el rumiante, y para aumentar la calidad de la leche y/o producción de leche del
5 rumiante.

En un aspecto preferido de la invención, el incremento de la calidad de la leche se ve en una reducción en los niveles de cuerpos cetónicos en la leche de rumiante.

En otro aspecto de la invención, se incrementa la producción máxima de leche.

Preferiblemente, el rumiante es una vaca u oveja.

10 En otro aspecto de la invención, se obtiene un incremento total en la producción de leche del rumiante durante los 305 días del periodo de lactancia bovina.

En otro aspecto de la invención, se obtiene un incremento total en la producción de leche de rumiante durante los primeros 60 días del periodo de lactancia bovina.

Preferiblemente, el incremento total en la producción de leche del rumiante o el
15 incremento en la producción máxima de leche o el incremento en la calidad de la leche, se obtienen de una vaca lechera.

En otro aspecto de la invención, el incremento de la calidad de la leche y/o la producción de leche del rumiante, se obtienen después de administrar un agonista del PPAR a un rumiante sano.

20 En otro aspecto de la invención, se proporciona un agonista del PPAR para aumentar la concentración de glucosa sérica del rumiante.

En un aspecto preferido de la invención, se proporciona un agonista del PPAR para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de la enfermedad del rumiante asociada con la concentración reducida de glucosa en la sangre, en donde
25 preferiblemente la enfermedad se selecciona del síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria dañada, envenenamiento, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo)-metritis, esterilidad, fertilidad baja y cojera.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un agonista del PPAR para
30 aumentar las concentraciones de glucosa sérica del rumiante y para aumentar la cantidad y/o calidad de la leche del rumiante.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit para aumentar la concentración de glucosa sérica del rumiante, que comprende:

a) un agonista del PPAR, y

35 b) opcionalmente, uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y

c) envasado para contener a) y opcionalmente b)

Preferiblemente, el kit es para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de la enfermedad del rumiante asociada con la concentración reducida de glucosa en la sangre.

5 Más preferiblemente, el kit es para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria, envenenamiento, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca caída, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo-)metritis, esterilidad, fertilidad baja y cojera.

10 Incluso más preferiblemente, el kit además comprende instrucciones para aumentar la concentración de glucosa sérica del rumiante o para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de la enfermedad del rumiante asociada con la concentración reducida de glucosa en la sangre.

Como un aspecto separado, se proporciona el uso de un agonista del PPAR, en particular un agonista del PPAR alfa, en el tratamiento de la lipidosis hepática felina. Los agonistas del PPAR particulares para usar en esta invención se seleccionan de los compuestos presentados a continuación, incluyendo los que se señalan como preferidos, y en el contenido de las patentes y solicitudes de patentes que se citan a continuación o que se incorporan por referencia. La lipidosis hepática felina se caracteriza por una acumulación de lípidos en el hígado, que conduce a un hígado graso y un deterioro de las funciones hepáticas que da como resultado ictericia, vómitos, anorexia, inapetencia y letargia. La lipidosis hepática se ha definido como la acumulación de triglicéridos en el hígado >5% del peso del hígado grande. En la LHF la acumulación hepática de triglicéridos se puede producir con una absorción mayor de ácidos grasos no esterificados (AGNE), oxidación de ácidos grasos deteriorada, alteraciones en el montaje del VLDL y secreción o disrupción en cualquiera de las rutas anteriores. Las referencias incluyen: Center S.A. *Feline hepatic lipidosis*. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2005 Jan;35(1):225-69. Revisión; Blanchard G. et al *Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidosis in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats*. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr (Berl). 2004 Apr;88(3-4):73-87; Pazak H.E. *Characterization of serum lipoprotein profiles of healthy, adult cats and idiopathic feline hepatic lipidosis patients*. J. Nutr. 1998 Dec; 128(12 Suppl):27475-2750S; y Blanchard G. *Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters carnitine metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis*. J. Nutr. 2002 Feb;132(2):204-10.

El "periodo de transición" significa desde 30 días antes del parto hasta 70 días

después del parto.

El término "tratar" "trata" o "tratamiento" tal como se usa en esta memoria, incluye el tratamiento profiláctico, paliativo y curativo.

5 El término "vaca" como se usa en esta memoria incluye vacuilla, vaca primípara y múltipara.

La expresión "agonista del PPAR alfa" significa un agonista más selectivo para el PPAR alfa que para el gamma o beta.

La expresión "agonista del PPAR gamma" significa un agonista más selectivo para el PPAR gamma que para el alfa o beta.

10 La expresión "agonista del PPAR beta " significa un agonista más selectivo para el PPAR beta que para el alfa o gamma.

Un "agonista del PPAR beta" también se conoce como un "agonista del PPAR delta". Cuando se usan en esta memoria, las definiciones deben considerarse intercambiables.

15 Cuando se usa "PPAR beta" o "beta" o "agonista del PPAR beta" en esta memoria, se considera que significa también "PPAR delta" o "delta" o "agonista del PPAR delta". Un agonista del PPAR doble o mixto se puede definir como un compuesto farmacológicamente activo que con la tasa de uso (dosis terapéutica) produce niveles suficientemente altos para afectar a más de una clase de receptores en el sitio del receptor.

"Equilibrio energético negativo" como se usa en esta memoria, quiere decir que la energía por vía alimentos no satisface los requisitos de mantenimiento y producción (leche).

25 "Rumiante sano" quiere decir el caso en que el rumiante no muestra señales de las siguientes indicaciones: síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria deteriorada, envenenamiento, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo-)metritis, esterilidad, fertilidad baja y/o cojera.

30 "Calidad" de la leche como se usa en esta memoria, se refiere a los niveles en la leche de proteína, grasa, lactosa, células somáticas y cuerpos cetónicos. Se obtiene un aumento de la calidad de la leche con el aumento del contenido de grasa, proteínas o lactosa, o una disminución de los niveles de células somáticas o niveles de cuerpos cetónicos.

35 Un incremento en la producción de leche puede querer decir un incremento en el contenido en sólidos de la leche o de grasa en la leche o de proteína en la leche, así como, o en vez de, un incremento en el volumen de leche producida.

"Acumulación excesiva de triglicéridos" como se usa en esta memoria, quiere decir mayor que el contenido en triglicéridos fisiológicos de 10% en p/p en el tejido hepático.

5 Una "elevación excesiva de los niveles de ácidos grasos no esterificados en el suero" como se usa en esta memoria, significa niveles de ácidos grasos no esterificados mayores que 800 $\mu\text{mol/l}$ en el suero.

A menos que se especifique de otro modo, "preparto" quiere decir 3 semanas antes del parto hasta el día del parto.

10 A menos que se especifique de otro modo, "posparto" quiere decir desde cuando el neonato es "expulsado" del útero a 8 semanas después de que se expulsara el neonato del útero.

"En el parto" significa las 24 horas después de que el neonato sea expulsado del útero. "Periparturienta" o "periodo periparturiento" significa el "periodo de transición".

15 Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el portador, el diluyente, el vehículo, el excipiente y/o la sal deben ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

20 Como se usa en esta memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto" quiere decir una cantidad que es eficaz para presentar actividad terapéutica o biológica en el (los) sitio(s) de actividad en un rumiante, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas), equivalente a una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de la presente invención.

25 La mención del uso de compuestos en la presente invención, se entenderá en todo momento que incluye todas las formas activas de tales compuestos, incluyendo, por ejemplo, la forma libre de los mismos, por ej., la forma de ácido o base libre y también todos los profármacos, polimórficos, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, por ej., diastereoisómeros y enantiómeros y similares y todas las sales farmacéuticamente aceptables como se describió anteriormente, a menos que se
30 indique específicamente de otra manera. También se apreciará que el uso de metabolitos activos adecuados de tales compuestos, en cualquier forma adecuada, también se incluye en la presente memoria.

Ensayo FRET del PPAR

35 La medición del reclutamiento de coactivadores por un receptor nuclear después de la asociación de receptor y ligando es un método para evaluar la capacidad de un ligando para producir una respuesta funcional por un receptor

nuclear. El ensayo FRET (Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia) del PPAR mide la interacción dependiente del ligando entre receptor nuclear y coactivador. El GST/dominio de unión de ligando (LBD) del PPAR (α , β y γ) se marca con un anticuerpo anti-GST marcado con europio, mientras que un péptido sintético SRC-1 (coactivador del receptor de esteroles 1) que contiene una molécula de biotina de cadena larga en el extremo amino se marca con alofocianina (APC) unida a estreptavidina. La unión del ligando al LBD del PPAR produce un cambio conformacional que permite que se una el SRC-1. En la unión de SRC-1, la molécula donadora de FRET (europio) llega cerca de la molécula aceptora (APC), dando como resultado transferencia de energía por fluorescencia entre el donador (excitación a 337 nm y emisión a 620 nm) y aceptor (excitación a 620 nm y emisión a 665 nm). Los incrementos en la relación de emisión a 665 nm a emisión a 620 nm son una medida de la capacidad del ligando-LBD del PPAR para reclutar el péptido sintético SRC-1 y por lo tanto una medida de la capacidad de un ligando para producir una respuesta funcional por el receptor PPAR.

[1] Expresión de GST/ LBD del PPAR. El LBD del PPAR α (aminoácidos 235-507) se condensa en el extremo carboxi de la glutatión-S-transferasa (GST) en pGEX-6P-1 (Pharmacia, Piscataway, N.J.). La proteína de fusión de GST/LBD del PPAR α se expresa en células BL21[DE3]pLysS usando inducción con IPTG 50 μ M a temperatura ambiente durante 16 h (células inducidas a una A_{600} de $\sim 0,6$). La proteína de fusión se purifica en perlas de glutatión-seferosa 4B, eluidas en glutatión reducido 10 mM, y se dializan contra 1xPBS a 4°C. La proteína de fusión se cuantifica por el ensayo Bradford (M.M. Bradford, Analst. Biochem. 72:248-254; 1976), y se almacena a -20°C en 1x PBS que contiene glicerol al 40% y DTT 5 mM.

[2] Ensayo FRET. La mezcla de reacción del ensayo FRET consiste en tampón 1x FRET (Tris-Cl 50 mM pH 8,0, KCl 50 mM, BSA 0,1 mg/ml, EDTA 1 mM, y DTT 2 mM) que contiene GST/LBD del PPAR α 20 nM, péptido SRC-1 40 nM (aminoácidos 676-700, 5'-cadena larga de biotina-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPS-NH₂, adquirido en American Peptide Co., Sunnyvale, CA), anticuerpo anti-GST conjugado con europio 2 nM (Wallac, Gaithersburg, MD), APC conjugada con estreptavidina 40 nM (Wallac), y compuestos testigo y de ensayo. El volumen final se lleva a 100 μ l con agua y se transfiere a una placa de 96 pocillos, negra (Microfluor B, Dynex (Chantilly, VA)). La mezcla de reacción se incuba durante 1 h a 4°C y la fluorescencia se lee en un lector de placa Victor 2 (Wallac). Los datos se presentan como una relación de la emisión a 665 nm a la emisión a 615 nm.

Mediciones de la selectividad

Ensayo de transinfecciones transitorias usando la línea celular de hepatoma HepG2.

Las células HepG2 se transfectaron de forma transitoria con un plásmido de expresión que codificaba los receptores quiméricos hPPAR α , hPPAR β o mPPAR γ y un receptor que contenía la secuencia activadora corriente arriba (UAS) de levadura corriente arriba del promotor E1B vírico que controla un gen indicador de la luciferasa. Además, se usó el plásmido pRSV β -gal para controlar la eficacia de la transfección. Se hicieron crecer células HepG2 en DMEM complementado con FBS al 10% y aminoácido no esencial 1 μ M. El primer día, las células se dividieron en discos de 100 mm con $2,5 \times 10^6$ /disco y se incubaron toda la noche a 37°C/CO₂ al 5%. El segundo día las células se transfectaron de forma transitoria con ADN plasmídico que codificaba un receptor quimérico, el gen indicador de la luciferasa; y β -gal. Para cada disco de 100 mm se mezclaron 15 μ g de ADN indicador de luciferasa (PG5E1b), 15 μ g de ADN receptor quimérico de Gal4-PPAR y 1,5 μ g de ADN de plásmido β -gal con 1,4 ml de opti-MEM en el tubo. Se añadieron 28 μ l de reactivo Lipofectamine-2000 a 1,4 ml de opti-MEM en el tubo, y se incubó durante 5 min a t.a. El reactivo Lipofectamine-2000 diluido se combinó con la mezcla de ADN y se incubó durante 20 min a t.a. Después se añadió medio reciente a cada disco de 100 mm de células, se añadieron gota a gota 2,8 ml de la mezcla de Lipofectamine2000-ADN a los discos de 100 mm que contenían 14 ml de medio, y se incubaron a 37°C toda la noche. El día 3 las células se tripsinizaron fuera de los discos de 100 mm y se volvieron a poner en placa en placas de 96 pocillos. Las células se pusieron en placas con $2,5 \times 10^4$ células por pocillo en 150 μ l de medio y se añadieron 50 μ l de compuesto diluido con medio. Las concentraciones de los agentes de referencia y compuesto de ensayo añadidos estaban en el intervalo de 50 μ M a 50 pM. Después de añadir los compuestos, las placas se incubaron a 37°C durante 24 horas. Posteriormente las células se lavaron una vez con 100 μ l de PBS, se lisaron, y se procesaron para la medición de la actividad de luciferasa y β -gal usando el kit de Dual-Light luciferase de Tropix®, según las recomendaciones del fabricante, en un luminómetro EG&G Bethold MicroLumat LB96P. Se obtuvieron los valores de CE₅₀ de Hep G2-hBeta ("CE₅₀ β ") y los valores de CE₅₀ de Hep G2-hAlpha, ("CE₅₀ α ") usando el programa GraphPad Prism™. La CE₅₀ es la concentración a la cual la respuesta transcripcional mediada por PPAR alcanza la mitad de su respuesta máxima.

Niveles de glucosa sérica:

Ejemplo 1

Se seleccionaron 12 vacas a mitad de lactación para investigar las propiedades

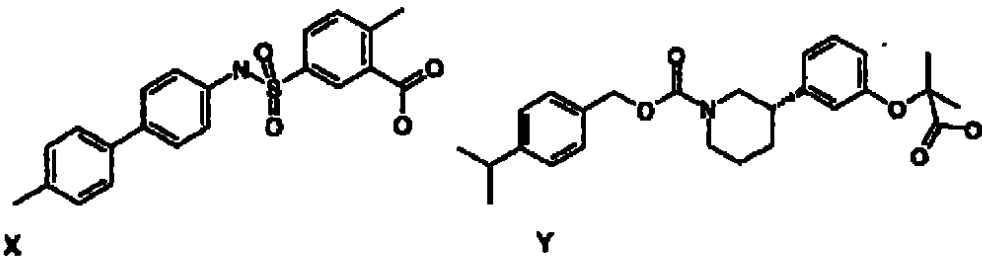
farmacocinéticas y farmacodinámicas de 2 agonistas del PPAR alfa, el compuesto "X" y el compuesto "Y". Ambos compuestos se administraron por las vías IV y SC, como se resume en la siguiente tabla.

Tratamiento	Dosis	Nº de
T1 compuesto "X"	0,5 mg/kg IV	3
T2 compuesto "X"	0,5 mg/kg SC	3
T3 compuesto "Y"	0,5 mg/kg IV	3
T4 compuesto "Y"	0,5 mg/kg SC	3

5 Se extrajo sangre de todos los animales un día antes y 15 minutos antes de la administración del compuesto. Se cogieron muestras de sangre de los animales tratados por vía IV a los 5 y 10 minutos después de la administración del compuesto. Se cogieron muestras de sangre de todos los animales a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 24, 30, 48, 54, y 72 horas después de la administración del compuesto. Se analizaron las

10 concentraciones de glucosa de las muestras usando un analizador químico de suero Dade Behring Dimension RXL. El tratamiento con ambos compuestos, independientemente de la vía de administración, produjo un aumento de la glucosa, respecto a los valores iniciales (véase la Figura 1). También se pueden usar otros aparatos estándar disponibles en el comercio para ensayar los niveles de glucosa.

15 El compuesto X es el ácido 2-metil-5-(4'-metil-bifenil-4-ilsulfamoil)-benzoico, que tiene la siguiente estructura, y el compuesto Y es el éster de 4-isopropil-bencilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenilo]-piperidina-1-carboxílico, que tiene la siguiente estructura:



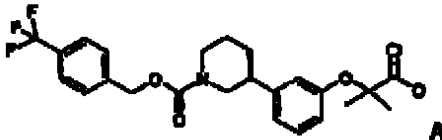
20 Ejemplo 2

Se seleccionaron 10 vacas a mitad de lactancia, alimentadas con una dieta baja en almidón/alta en grasa, para investigar el efecto de la administración en los niveles de glucosa en la circulación. Los animales se han alimentado con la dieta baja en almidón/alta en grasa durante una semana antes de la administración, y se

25 mantuvieron con la misma dieta a lo largo del estudio.

Tratamiento	Dosis	Nº de vacas
T1 Solución salina	3,0 ml SC	5
T2 Compuesto A	0,5 mg/kg SC	5

Se extrajo sangre de todos los animales 5 minutos antes de la administración del compuesto. Se cogieron muestras de sangre de todos los animales a las 2, 4, 6, 8, 24, 32, y 48 horas después de la administración. En este ejemplo, el Compuesto A es el agonista del PPAR alfa el éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico.



Se analizaron las concentraciones de glucosa de las muestras usando un analizador Olympus AU640. El tratamiento con el compuesto produjo un aumento transitorio de la glucosa, respecto a los testigos de solución salina. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Determinación de los cambios en las concentraciones de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en la sangre y niveles de triglicéridos en el hígado:

Ejemplo 1

Los compuestos se administraron una vez o varias veces en el periodo de transición con niveles de dosis previstos como eficaces comparando los resultados de los ensayos de afinidad del receptor in vitro en especies de laboratorio y evaluaciones farmacocinéticas en el ganado. Los niveles de AGNE se determinaron por métodos de laboratorio habituales, por ejemplo, usando el kit de AGNE WAKO comercial (Wako Chemical Co., USA, Dallas, TX, 994-75409), y el contenido de triglicéridos en el hígado se determinó usando el método descrito en la bibliografía (J.K. Drackley, J.J. Veenhuizen, M.J. Richard y J.W. Young, *J. Dairy Sci*, 1.991, 74, 4.254)).

Todos los animales se obtuvieron de una granja de productos lácteos aproximadamente 30 días antes de la fecha de parto prevista. Las vacas se mudaron a edificios independientes aproximadamente 10-14 días antes de sus fechas de parto previstas y se cambiaron a la dieta seca de TMR-Close-Up. La inclusión de los animales en el estudio empezó aproximadamente 7 días antes de sus fechas de parto previstas. Todos los animales se trasladaron al corral de "ensayo", y se pesaron y encerraron cada mañana en los puntales de alimentación. En ese momento, se administraron dosis adecuadas y se obtuvieron las muestras de sangre adecuadas

(véase la siguiente tabla).

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Animales por tratamiento	Administración de dosis preparto (cada dos días = cdd - día de inicio objetivo -7)	Tratamiento en el parto	Administración de dosis posparto (4 dosis cdd)
T01 Testigo de Vehículo	-	9	X	X	
T02 Compuesto Z	0,5	8	X	X	
T03 Compuesto Z	0,5	11		X	X
T04 Compuesto Z	0,5	9		X	

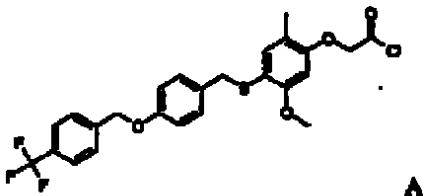
Tan pronto como fuera posible después del parto (~ 30 minutos) la vaca se transfirió al establo vacío para el siguiente programa de ordeño (6:00 h y 19:00 h). Los
5 tratamiento a los animales posparto se administraron cada dos días hasta el día 8. Se analizaron los AGNE en las muestras antes y después del parto usando el kit de ensayo WAKO NEFA-C (nº 994-75409). Se llevaron a cabo biopsias del hígado posparto en todas las vacas los días 5, 10 y 14 después del parto. Los tejidos se transportaron en hielo y se almacenaron congelados a -57°C. Al finalizar el estudio se
10 analizaron los niveles de triglicéridos del hígado de las muestras usando el método descrito por Drackley, J.K. et al. (1991, *J. Dairy Sci.* (74):4254-4264). Todos los animales tratados con el compuesto "Z" , el éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico, presentaron niveles de
15 AGNE séricos significativamente menores desde el día 1 (después del parto) hasta el final del estudio comparado con los testigos, con excepción de T02 el día 8. Todos los regímenes de tratamiento disminuyeron significativamente los niveles de triglicéridos en el hígado comparado con el placebo en todos los puntos de tiempo medidos (días 5, 10 y 14 después del parto) (Véase las figuras 3 y 4).

Ejemplo 2

20 Se seleccionaron 11 vacas al principio de la lactancia, alimentadas con una dieta baja en almidón/alta en grasas para investigar el efecto de la administración del compuesto "A" en los niveles en la circulación de AGNE sérico. Los animales se habían alimentado con la dieta baja en almidón/alta en grasas durante una semana antes de la administración, y se mantuvieron con la misma dieta a lo largo del estudio.

Tratamiento	Dosis	Nº de vacas
T1 Solución salina	3,0 ml SC	6
T2 Compuesto "A"	0,5 mg/kg SC	5

Se extrajo sangre de todos los animales 5 minutos antes de la administración del compuesto. Se cogieron muestras de sangre de todos los animales a las 11, 24, 35, 48, 59, 72, 83, 96, 107, 120, 131, y 144 horas después de la administración del compuesto. En este Ejemplo, el Compuesto A es el agonista del PPAR alfa/beta el ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético, que tiene la estructura mostrada a continuación.



Se analizaron los AGNE de las muestras usando el kit WAKO NEFA-C. El tratamiento con el compuesto produjo una disminución de los valores de AGNE sérico respecto a los valores antes del tratamiento, y respecto a los testigos de solución salina. Los resultados se muestran en la Figura 5.

Cuerpos cetónicos

Se pueden medir los niveles de cuerpos cetónicos en el suero por métodos clásicos bien conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, usando los kits disponibles en el comercio para este propósito, incluyendo el kit BHBA Sigma de número de orden 310-A.

Los niveles de AGNE, triglicéridos y cuerpos cetónicos considerados "mayor de lo normal" o "excesivos" son AGNE >800 µmol/l en el suero.

Triglicéridos >10% en p/p en tejido hepático.

Cuerpos cetónicos >1,2 µmol/l en el suero.

Los valores normales para los niveles de glucosa en el suero en la vaca adulta son 3,3 - 3,9 - 4,4 mmol/l (intervalo y nivel medio), que es equivalente a 59 - 70 - 79 mg/dl o mg/100 ml. Los niveles "reducidos" de glucosa sérica o "menores de lo típico", significa más bajo que los valores normales, para el rumiante.

Contenido en leche:

Las máquinas para ensayar el contenido en proteína, grasa o lactosa en la leche están disponibles en el comercio (MilkoScanTM 50, MilkoScanTM 4.000,

MilkoScanTM FT 6.000 disponibles en Foss Group).

Las máquinas para ensayar el contenido de células somáticas también están disponibles en el comercio (Fossomatic TM FC, Fossomatic TM Minor disponible en Foss Group).

- 5 Se repartieron 124 vacas Holstein preñadas, no lactantes, en dos grupos de tratamiento (placebo y COMPUESTO (aproximadamente 0,5 mg/kg)). En este Ejemplo el COMPUESTO es el éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico. Se dejó parir a los animales, y se trataron por inyección subcutánea el día del parto y el día 5 después del parto. Se registraron los
- 10 sucesos de enfermedad y producción diaria de leche durante los siguientes 60 días. La producción media diaria de leche en las vacas tratadas aumentó de 41,8 a 43,2 kg/día ($p=0,052$). Los resultados se muestran en la Figura 6.

- Los compuestos usados en esta invención se pueden administrar solos o combinados con otro u otros compuestos más de la invención o combinados con otro u
- 15 otros fármacos más (o como cualquier combinación de los mismos).

- Por ejemplo, también se pueden mezclar compuestos de esta invención con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos distintos seleccionados de: sedantes, analgésicos, antiinflamatorios, analépticos, antibacterianos, antidiarreicos, anti-endotoxinas, antifúngicos, estimulantes respiratorios, corticosteroides, diuréticos,
- 20 parasitcidas, preparaciones de electrolitos y complementos nutritivos, activadores del crecimiento, hormonas y tratamientos de enfermedades metabólicas, dando un espectro incluso más amplio de utilidad veterinaria o agrícola.

A continuación se encuentran ejemplos de compuestos o agentes activos adecuados:

- 25 Inhibidores de la amilasa del rumen y/o glucósidos, p. ej. acarbosa
- Sedantes: agonistas alfa-adrenérgicos, p. ej. xilazina,
- Analgésicos y antiinflamatorios: lignocaina, procaina, flunixina, oxitetraciclina, ketoprofeno, meloxicam y carprofeno.
- Analépticos: etamifilina, doxapram, diprenorfina, hioscina, ketoprofeno,
- 30 meloxicam, petidina, xilazina y butorfanol,
- Antibacterianos: clortetraciclina, tilosina, amoxicilina, ampicilina, aproamicina, cefquinoma, cefalexina, ácido clavulánico, florfenicol, danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, frameticina, procaina penicilina, procaina bencilpenicilina, benzatina penicilina, sulfadoxina, trimetoprim, sulfadimidina, baquiloprim, estreptomycin, dihidroestreptomycin, sulfametoxipiridazina, sulfametoxipiridazina, oxitetraciclina,
- 35 flunixina, tilmicosina, cloxacilina, etromicina, neomicina, nafcilina, aureomicina,

lineomicina, cefoperazona, cefalonio, oxitetraciclina, formosulfatiazol, sulfadiazina y cinc.

Antidiarreicos: hioscina, dipirona, carbón, atapulgita, caolín, pysillium,

Anti-endotoxinas: flunixin, ketoprofeno,

5 Antifúngicos : enilconazol, natamicina,

Estimulantes respiratorios: florfenicol,

Corticosteroides: dexametasona, betametasona,

Diuréticos: frusemida,

Parasitocidas - amitraz, deltametina, moxidectina, doramectina, cipermetrina

10 alfa, fenvalerato, eprinomectina, permetrina, ivermectina, abamectina, ricobendazol, levamisol, febantel, triclabendazol, fenbendazol, albendazol, netobimina, oxfenazol, oxiclozanida, nitroxinil, morantel, Preparaciones electrolíticas y complementos nutricionales: dextrosa, lactosa, propilenglicol, suero lácteo, glucosa, glicina, calcio, cobalto, cobre, yodo, hierro, magnesio, manganeso, fósforo, selenio, cinc, biotina,

15 vitamina B₁₂, Vitamina E y otras vitaminas,

Promotores del crecimiento: monensina, flavofosfolipol, bambermicina, salinomicina, tilosina,

Hormonas: gonadotropina coriónica, gonadotropina sérica, atropina, melatonina, oxitocina, dinoprost, cloprostenol, etiproston, luprostirol, buserelina, estradiol, progesterona, y somatotropina bovina.

20

Tratamientos de Enfermedades Metabólicas: gluconato cálcico, borogluconato cálcico, propilenglicol, sulfato magnésico,

También se pueden mezclar compuestos de esta invención con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos seleccionados de antiprotozoarios tales como imidocarb, remedios para el meteorismo tales como dimeticona y poloxaleno y probióticos tales como Lactobacilli y streptococcus. Otros compuestos que se pueden mezclar con compuestos para usar en la invención incluyen colina protegida contra el rumen; DCAD; aminoácidos p. ej. glutamina, lisina, serina, metionina, alanina, aspartamina; probióticos p. ej. propionibacterium, teicomocina A2; levaduras; glucocorticoides: precursores de glucosa p. ej. glucagón, propilenglicol, ácido propiónico, ésteres de propilo, alcohol propílico, lactosa, glicerol, piruvato; aceites vegetales, p. ej., aceite de cartamo; aceites de pescado; ácidos grasos insaturados, p. ej. CLA; extractos de alga (para aumentar los ácidos grasos omega); esteroides vegetales p. ej. ergosterol; alfa-cetoisocaproato; vitamina D; sales de calcio y magnesio; tratamientos con productos de marca variados: Reassure, Rally, MEGALAC, Fermenten, Rumensin crc bolus; y agentes antiinflamatorios variados: prednisolona;

30

35

antibióticos ionóforos p. ej. nigericina, tetronasina; antibióticos: cefamezina y metronidazol.

5 Como una característica preferida de la presente invención, se pueden combinar la inhibidores de alfa-amilasa y alfa-glucosidasa p. ej. acarbosa, con agonistas del PPAR, preferiblemente agonistas del PPAR alfa, para usar según la presente invención.

10 Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en esta memoria para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Con respecto a su uso en rumiantes, los compuestos se pueden administrar solos o en una formulación apropiada al uso específico que se prevea.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

25 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, grageas (incluyendo rellenas de líquido), chicles, multi- y nanopartículas, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas (incluyendo muco-adhesivo), óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

30 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixíres. Dichas formulaciones se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina blanda o dura, y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar por redisolución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobre.

35 Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas de

dosificación de disolución rápida o disgregación rápida, tales como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

Para formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma farmacéutica, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante constituirá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma farmacéutica.

Generalmente se usan aglutinantes para impartir cualidades de cohesión a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos pueden contener también diluyentes, tales como lactosa (monohidratada, monohidratada secada por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado.

Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80 y agentes de deslizamiento tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden constituir de 0,2% en peso a 5% en peso del comprimido, y los agentes de deslizamiento pueden constituir de 0,2% en peso a 1% en peso del comprimido.

Los comprimidos generalmente también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de zinc, estearilfumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente constituyen de 0,25% en peso a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 3% en peso del comprimido.

Otros posibles ingredientes incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes para enmascarar el sabor.

Los comprimidos de ejemplo contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, de aproximadamente 10% en peso a aproximadamente 90% en peso de aglutinante, de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 85% en peso de

diluyente, de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de disgregante, y de aproximadamente 0,25% en peso a aproximadamente 10% en peso de lubricante.

5 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o por medio de un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas pueden, como alternativa granularse en húmedo, en seco, o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extruirse antes de la formación de los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada.

10 La formulación de comprimidos se estudia en "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1*", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N. Y., N. Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

15 Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para liberación inmediata y/o para liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

20 En la Patente de Estados Unidos N° 6.106.864 se describen formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención. En Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2.001) se encuentran detalles de otras tecnologías adecuadas de liberación tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas.

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente circulatorio, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración de bolo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. También se pueden usar los implantes en las orejas. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

30 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como: sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución no acuosa, estéril o como una forma seca que se tiene que usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin
35 pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por

ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica.

La solubilidad de(de los) agonista(s) del PPAR usado(s) en la preparación de soluciones parenterales se puede aumentar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De esta manera, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen stents recubiertos con fármacos y microesferas de PGLA.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica en la piel o mucosa, es decir por vía dérmica o por vía transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen pociones, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos secantes, vendajes, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración, véase, por ejemplo, *J. Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 de Finnin y Morgan (October 1999). Se pueden preparar formulaciones de derrame dorsal ("pour-on") o de derrame en punto ("spot-on") disolviendo el principio activo en un vehículo líquido aceptable tal como butildigol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Alternativamente, las formulaciones de derrame dorsal, derrame en punto o de aerosol se pueden preparar por encapsulación, para dejar un resto de agente activo sobre la superficie del animal. Se pueden preparar formulaciones inyectables en la forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa para preparar la solución isotónica con la sangre.

Otros medios de administración tópica incluyen el suministro por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyecciones con microaguja o sin aguja (p. ej. Powderject®, Bioject®, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como un componente en partículas mezclado, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, chitosán o ciclodextrina.

El envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del agente activo, un propulsor o propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes del uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molino de chorro en espiral, molino de chorro de lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización de alta presión o secado por pulverización.

Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), blister y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato magnésico. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente ésta última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromatizantes adecuados, tales como mentol y levomentol o

edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a las formulaciones de la invención destinadas a la administración por inhalación/intranasal.

Las formulaciones para administración inhalada/intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, poli(ácido DL-láctico-coalicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades según la invención típicamente se disponen para administrar una dosis medida o "soplo" que contiene de 1 a 1000 pg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total típicamente estará en el intervalo de 100 pg a 100 mg que se puede administrar en una sola dosis, o más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, supositorio vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, pero se pueden usar diferentes alternativas, según sea adecuado. Se pueden usar dispositivos intravaginales basados en goma de silicona cuando sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el ojo u oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión micronizada o solución en solución salina estéril, isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular o en el oído incluyen pomadas, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de geles absorbibles, colágeno) y no biodegradables (p. ej. silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como, niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero tal como un poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, o metil-celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelana, junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también se pueden suministrar por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/en el oído pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación: retardada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida o

programada.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad
5 de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados.

Por ejemplo, se encuentra que los complejos de fármaco-ciclodextrina en general son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto los complejos de inclusión como los de no
10 inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más usadas para estos propósitos son alfa-, beta- y gamma ciclodextrinas, de las que pueden encontrarse ejemplos en la Solicitudes de las Patentes Internacionales Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como: aceite
15 de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y metilidenglicerol. Se preparan las formulaciones disolviendo o suspendiendo el principio activo en el vehículo líquido de
20 manera que la formulación final contenga de 0,01 a 10% en peso del principio activo.

Tales formulaciones se preparan de una manera convencional de acuerdo con la práctica veterinaria clásica.

Estas formulaciones variarán con respecto al peso de compuesto activo contenido en las mismas, dependiendo de las especies de animal hospedante que se
25 tenga que tratar, la gravedad y el tipo de infección y el peso corporal del hospedante. Para administración parenteral, tópica u oral, los intervalos de administración típicos del principio activo son 0,05 a 5 mg por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente el intervalo es 0,01 a 1 mg por kg.

Como una alternativa, los compuestos se pueden administrar a un rumiante con
30 el agua de bebida o el pienso y para este propósito se puede preparar un aditivo de alimentación concentrado o premezcla por mezclado con el alimento o la bebida del animal, normal.

En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección
35 particular, está dentro del alcance de la presente invención, que se pueden combinar convenientemente dos o más composiciones farmacéuticas, una de las cuales al

menos contiene un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.

Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un agonista del PPAR según la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un envase, botella dividida o caja de papel de aluminio dividida. Un ejemplo de dicho kit es el envase blister corriente para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al seguimiento del tratamiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede disponer de un denominado recordatorio.

Para la administración a rumiantes, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo 0,05 mg/kg a 5 mg/kg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0,05 mg/kg a 5 mg/kg, mientras una dosis intravenosa puede requerir solamente de 0,01 mg/kg a 1 mg/kg. La dosis diaria total se puede administrar en una sola dosis o dosis divididas. El veterinario será capaz de determinar las dosis para rumiantes individuales de acuerdo con la edad, el peso y la necesidad.

Ejemplos de formulación

En las siguientes formulaciones el "principio activo" significa un compuesto usado en la presente invención.

Formulación 1: Solución para administración parenteral

La solución del principio activo se preparará como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Principio activo	1-750
Hidróxido de potasio	0,1-75
Dihidrógeno-fosfato sódico	0-50
Hidrógeno-fosfato disódico	0-100
Metilparabén	0-40
Agua	Hasta 5 ml

o

Formulación 1a: Solución para administración parenteral

La solución del principio activo se preparará como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Principio activo	1-750
Hidróxido de potasio	0-75
Hidróxido de sodio	0-75
Dihidrógeno-fosfato sódico	0-50
Hidrógeno-fosfato disódico	0-100
PVP	0-50
Metilparabén	0-40
Agua	Hasta 5 ml

Formulación 2: Solución para administración parenteral

La solución del principio activo se preparará como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Principio activo	1-750
Dihidrógeno-fosfato sódico	0-50
Hidrógeno-fosfato disódico	0-100
Metilparabén	0-40
Agua	Hasta 5 ml

5

Formulación 3: Solución para administración parenteral

La solución del principio activo se preparará como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Principio activo	1-500
Hidroxi-propil- β -ciclodextrina	10-4000
Metilparabén	0-40
Agua	Hasta 5 ml

Formulación 4: Solución para administración subcutánea

La solución del principio activo se preparará como sigue:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Principio activo	1-500
Metilenglicerol	100-10000

10

Formulación 5: Cápsulas de Gelatina

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	1-500
Almidón, NF	0-1000
Polvos sueltos de almidón	0-250
Fluido de silicona 3,5x10 ⁻⁴ m ² /s (350 centistokes)	0-45

Formulación 6: Comprimidos - Se prepara una formulación de comprimidos usando los ingredientes a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	0,25-500
Celulosa microcristalina	100-1000
Dióxido de silicio, pirolizado	10-1000
Ácido esteárico	5-50

- 5 Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos. Alternativamente, se fabrican comprimidos que contienen cada uno 1-500 mg de principios activos como sigue:

Formulación 7: Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	1-500
Almidón	45-200
Celulosa microcristalina	35-100
Polivinilpirrolidona (como solución al 10% en agua)	4-20
Carboximetilcelulosa de sodio	4,5
Estearato de magnesio	0,5-2
Talco	1-5

- 10 Los principios activos, el almidón y la celulosa se hacen pasar por un tamiz de malla US N° 45 y se mezcla completamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que se hacen pasar después por un tamiz de malla US N° 14. Los gránulos así producidos se secan a 50° - 60°C y se pasan por un tamiz de malla US N° 18. El carboximetilalmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco, que se han hecho pasar previamente por un tamiz US N° 60, se añaden después a los gránulos que, después de mezclado, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos.
- 15

Se preparan suspensiones que contienen cada una 1-750 mg de principio activo por dosis de 5 ml como sigue:

Formulación 4: Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Principio activo	1-750 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aromatizante	c.v.
Color	c.v.
Agua purificada hasta	5 ml

- 5 Se hace pasar el principio activo por un tamiz US de malla N° 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa de sodio y el jarabe para formar una pasta suave. La solución de ácido benzoico, aromatizante y color se diluyen con algo del agua y se añaden con agitación. Después se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

10 **ANEXO A**

- Este anexo se refiere al contenido de la solicitud de patente provisional US n° 60/429506, presentada el 26 de noviembre 2003 y publicada con el número de publicación de solicitud de patente internacional WO04/048334, publicada el 10 de junio, 2004. El contenido del documento US60/429506 se citó de forma completa en la solicitud de prioridad de la presente solicitud. Por brevedad, según los documentos
- 15 US60/429506 y WO04/048334, los compuestos de fórmula (I), los compuestos descritos por las subfórmulas preferidas, los compuestos ejemplificados de los compuestos preferidos listados, se incorporan todos por referencia en la presente solicitud y son parte de la presente invención. Para evitar dudas, los siguientes
- 20 ejemplos del documento 60/429506 son compuestos adecuados para usar según la presente invención:

 Ejemplo 1 2-: éster de bencilo del ácido (3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

- 25 Ejemplo 1-12-: ácido (3-{1-[(3-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

 Ejemplo 1-22- : ácido (3-{1-[(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

 Ejemplo 1-32: ácido (3-{1-[(4-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-

propiónico

Ejemplo 1-4: ácido 2-(3-{1-[(4-hidroxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

5 Ejemplo 1-5: ácido 2-{3-[1-(4-isopropil-benzoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-6: ácido 2-(3-{1-[(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-7: ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

10 Ejemplo 1-8: ácido 2-(3-{1-[3-(3-metoxi-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-9: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

15 Ejemplo 1-10: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-3-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-11: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-12: ácido 2-{3-(1-ciclohexilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi}-2-metil-propiónico

20 Ejemplo 1-13: ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-14: ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-15: ácido 2-{3-(1-isobutiril-piperidin-3-il)-fenoxi}-2-metil-propiónico

25 Ejemplo 1-16: ácido 2-metil-2-{3-(1-fenilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-17: ácido 2-metil-2-{3-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-18: ácido 2-metil-2-{3-(1-m-tolilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi}-propiónico

30 Ejemplo 1-19: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-2-carbonil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-20: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-21: ácido 2-{3-(1-benzoil-piperidin-3-il)-fenoxi}-2-metil-propiónico

35 Ejemplo 1-22: ácido 2-(3-{1-[(3-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-23: ácido 2-(3-{1-[(3-cloro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-

propiónico

Ejemplo 1-24: ácido 2-(3-{1-[(4-cloro-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

5 Ejemplo 1-25: ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-26: ácido 2-metil-2-{3-[1-(3-piperidin-1-il-propionil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-27: ácido 2-metil-2-{3-[1-(3-metil-butilil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

10 Ejemplo 1-28: ácido 2-(3-{1-[(4-etoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-29: ácido 2-(3-{1-[(2-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-30: ácido 2-metil-2-[3-(1-o-tolilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

15 Ejemplo 1-31: ácido 2-metil-2-[3-(1-p-tolilacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

Ejemplo 1-32: ácido 2-(3-{1-[(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-33: ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

20 Ejemplo 1-34: ácido 2-(3-{1-[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-35: ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

25 Ejemplo 1-36: ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(3-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-37: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piperidin-1-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-38: ácido 2-metil-2-{3-[1-(morfolin-4-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

30 Ejemplo 1-39: ácido 2-metil-2-{3-[1-(piperazin-1-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-40: ácido 2-(3-{1-[(1 H-benzoimidazol-2-il)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

35 Ejemplo 1-41: ácido 2-{3-(1-(benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-3-il)-fenoxi}-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-42: ácido 2-(3-{1-[(2-hidroxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-

propiónico

Ejemplo 1-43: ácido 2-(3-{1-[(4-terc-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

5 Ejemplo 1-44: ácido 2-(3-{1-[(4-etil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-45: ácido 2-(3-{1-(4-Isobutil-benzoil)-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-46: ácido 2-(3-{1-[(4-Isobutil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

10 Ejemplo 1-47: ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometil-etil)-benzoil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-48: ácido (S)-2-(3-{1-[(4-terc-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

15 Ejemplo 1-49: ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-50: ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-51: ácido (R)-2-(3-{1-[(4-terc-butil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

20 Ejemplo 1-52: ácido (S)-2-(3-{1-[(4-ciclohexil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-53: ácido (S)-2-(3-{1-[(4-metanosulfonil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

25 Ejemplo 1-54: ácido (S)-2-(3-{1-(bifenil-4-il-acetil)-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-55: ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-(naftalen-2-il-acetil)-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-56: ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

30 Ejemplo 1-57: ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-(naftalen-1-il-acetil)-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-58: ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

35 Ejemplo 1-59: ácido 2-(4-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-60: ácido 2-metil-2-(4-{1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-

fenoxi)-propiónico

Ejemplo 1-61: ácido 2-{4-[1-(4-isopropil-benzoil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

5 Ejemplo 1-62: ácido 2-metil-2-{4-[1-(piridin-2-il-acetil)-piperidin-3-il]-fenoxi}-propiónico

Ejemplo 1-63: ácido 2-{4-[1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il]-fenoxi}-2-metil-propiónico

Ejemplo 1-64: ácido (3-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético

10 Ejemplo 2: ácido 2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 2-1: ácido 2-(3-{1-[2-(4-isopropil-fenoxi)-2-metil-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 2-2: ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

15 Ejemplo 2-3: ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 2-4: ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

20 Ejemplo 2-5: ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 2-6: ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 2-7: ácido 2-(3-{1-[(3-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

25 Ejemplo 2-8: ácido 2-(3-{1-[(4-terc-butil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 2-9: ácido 2-metil-2-[3-(1-m-toliloxiacetil-piperidin-3-il)-fenoxi]-propiónico

30 Ejemplo 2-10: ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 2-11: ácido (S)-2-(3-{1-[(3-isopropil-fenoxi)-acetil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

Ejemplo 3: ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-2-metil-propiónico

35 Ejemplo 3-1: ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 3-2: ácido 2-metil-2-(3-(1-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-piperidin-3-il)-fenoxi)-propiónico

Ejemplo 4: éster de 4-isopropil-fenilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

5 Ejemplo 4-1: éster de 3-isopropil-fenilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 4-2: éster de 4-terc-butil-fenilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

10 Ejemplo 4-3: éster de 4-isopropil-fenilo del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 4-4: éster de 4-isopropil-fenilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5: éster de 4-isopropil-bencilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

15 Ejemplo 5-1: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-2: éster de 4-isopropil-bencilo del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

20 Ejemplo 5-3: éster de 4-isopropil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-4: éster de 4-ciclohexil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-5: éster de 4-etil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

25 Ejemplo 5-6: éster de 3-trifluorometil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-7 : éster de 4-trifluorometoxi-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

30 Ejemplo 5-8: éster de bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-9: éster de 4-fluoro-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-10: éster de 4-fluoro-3-trifluorometil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

35 Ejemplo 5-11: éster de 3-fluoro-4-trifluorometil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 5-12: éster de 3-trifluorometoxi-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 6: éster de 4-isopropil-bencilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

5 Ejemplo 6-1: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 6-2: éster de 4-ciclopropil-bencilo del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

10 Ejemplo 7: éster de metilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 7-1: éster de 2-metoxi-etilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 7-2: éster de isopropilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

15 Ejemplo 7-3: éster de etilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 7-4: éster de isobutilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

20 Ejemplo 7-5: éster de ciclohexilmetilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 8: ácido 2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

Ejemplo 8-1: ácido 2-[3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-2-metil-propiónico

25 Ejemplo 8-2: ácido 2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

Ejemplo 8-3: ácido (S)-2-metil-2-[3-[1-(4-trifluorometoxi-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-propiónico

30 Ejemplo 8-4: ácido (S)-2-[3-[1-(4-isopropil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-2-metil-propiónico

Ejemplo 8-5: ácido (S)-2-[3-[1-(ciclohexilmetil-carbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-2-metil-propiónico

Ejemplo 8-6: ácido 2-[3-[1-(4-isopropil-fenilcarbamoil)-piperidin-3-il]-fenoxi]-2-metil-propiónico

35 Ejemplo 9: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 9-1: ácido (R)-2-metil-5-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-2: ácido (S)-2-metil-5-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il]-benzoico

5 Ejemplo 9-3: ácido 2-metil-5-[1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-4: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

10 Ejemplo 9-5: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 9-6: ácido 2-metil-5-[1-[(4-trifluorometoxi-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-7: ácido 5-[1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-2-metil-benzoico

15 Ejemplo 9-8: ácido 2-metil-5-[1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-9: ácido 2-metil-5-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-10: ácido 5-[1-[3-(4-isopropil-fenil)-acriloil]-piperidin-3-il]-2-metil-benzoico

20 Ejemplo 9-11: ácido 2-metil-5-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-12: ácido 5-[1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il]-2-metil-benzoico

25 Ejemplo 9-13: éster de 4-isopropil-bencilo del ácido 3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 9-14: ácido (R)-2-metil-5-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-15: ácido (S)-2-metil-5-[1-(4-trifluorometil-bencilcarbamoil)-piperidin-3-il]-benzoico

30 Ejemplo 9-16: éster de 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 9-17: ácido 2-metil-4-[1-(4-trifluorometil-benzoi)-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-18: ácido 2-metil-4-[1-[(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il]-benzoico

35 Ejemplo 9-19: ácido 2-metil-4-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-acriloil]-piperidin-3-il]-benzoico

Ejemplo 9-20: ácido 2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico

Ejemplo 9-21: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido 3-(4-carboxi-3-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

5 **Ejemplo 9-22: ácido 4-{1-(4-isopropil-benzoil)-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico**

Ejemplo 9-23: ácido 4-{1-[(4-isopropil-fenil)-acetil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

Ejemplo 9-24: ácido 4-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-acrilol]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico

10 **Ejemplo 9-25: éster de 4-isopropil-bencilo del ácido 3-(4-carboxi-3-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico**

Ejemplo 9-26: ácido 2-metil-4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-benzoico

15 **Ejemplo 9-27: ácido 4-{1-[3-(4-isopropil-fenil)-propionil]-piperidin-3-il}-2-metil-benzoico**

Ejemplo 9-28: Isómero del ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico a partir del ácido L-tartárico.

Ejemplo 9-29: Isómero del ácido 2-metoxi-5-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il)-benzoico a partir del ácido D-tartárico

20 **Ejemplo 9-30: ácido 2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-benzoico**

Ejemplo 9-31: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido 3-(3-carboxi-4-fluoro-fenil)-piperidina-1-carboxílico

25 **Ejemplo 10: {3-[4-metil-3-(1H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperidin-1-il}-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-il]-metanona**

Ejemplo 11: (S)-2-Metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-

Ejemplo 11-1: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidina-1-carboxílico

30 **Ejemplo 11-2: ácido (R)-2-Metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-propiónico**

Ejemplo 11-3: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Los Ejemplos 11-4, 11-5 y 11-6 se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 11 y 11-1.

35 **Ejemplo 11-4: ácido 2-metil-2-(2-metil-4-(1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il)-fenoxi)-propiónico**

Ejemplo 11-5: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido 3-[4-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-3-metil-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 11-6: éster de 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidina-1-carboxílico y éster de 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilo del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metil-etoxi)-4-metil-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 12: ácido (S)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético.

Ejemplo 12-2: ácido (R)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético

Ejemplo 12-3: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido (R)-3-(3-carboximetoxi-4-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 12-4: ácido (2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenoxi)-acético

Ejemplo 12-5: ácido 3-(4-carboximetoxi-3-metil-fenil)-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 13 C,C,C-Trifluoro-N-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenil)-metanosulfonamida

Ejemplo 13-1: éster de 4-trifluorometil-bencilo del ácido 3[3-(carboximetil-amino)-4-metil-fenil]-piperidina-1-carboxílico

Ejemplo 13-2: ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperidin-3-il}-fenilamino)-acético

ANEXO B

Un aspecto preferido de la invención es el uso de un agonista del PPAR de una fórmula o estructura descrita a continuación. Se pueden encontrar métodos para preparar los compuestos descritos en el Anexo B por referencia a la publicación pertinente, los cuales se incorporan todos por referencia.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US20040053979A1 e incluyen los ejemplos 1 - 72.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004020420A1 e incluyen los ejemplos 1 - 140.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004006116A1 e incluyen los ejemplos 1 -24.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento FR2841900A1 e incluyen los ejemplos 26-31.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento FR2841784A1 e incluyen los ejemplos 29-34.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000790A1 e incluyen los ejemplos 1 -15.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000789A1 e incluyen los ejemplos 1 - 138.

- 5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000295A1 e incluyen los ejemplos 1 - 30.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000294A1 e incluyen los ejemplos 1 - 14.

- 10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003099821 A1 e incluyen los ejemplos 1 - 73.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003099793A1 e incluyen los ejemplos 1 - 379.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US8653334B1 e incluyen los ejemplos 1 - 185.

- 15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003084916A2 e incluyen los ejemplos 1 - 134.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003181494A1 e incluyen los ejemplos 1 - 10.

- 20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003074052A1 e incluyen los ejemplos 1 - 7.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003074051 A1 e incluyen los ejemplos 1 - 25.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003074050A1 e incluyen los ejemplos 1 - 33.

- 25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003072102A1 e incluyen los ejemplos 1 - 133.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003072100A1 e incluyen los ejemplos 1 - 206.

- 30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003072099A1 e incluyen los ejemplos 1 - 16.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003158232A1 e incluyen los ejemplos 1 - 71.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003059875A2 e incluyen los ejemplos 1 - 26.

- 35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003053976A1 e incluyen los ejemplos 1 - 5.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003053974A1 e incluyen los ejemplos 1 - 19.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003051826A1 e incluyen los ejemplos 1 - 3.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003051822A1 e incluyen los ejemplos 1 - 2.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003051821 A1 e incluyen los ejemplos 1 - 2.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003046130A2 e incluyen los ejemplos 1 - 221.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003048116A2 e incluyen los ejemplos 1 - 52.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003048108A2 e incluyen los ejemplos 1 - 48.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003043997A1 e incluyen los ejemplos 1 - 15.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003043985A1 e incluyen los ejemplos 1 - 7.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003033481A1 e incluyen los ejemplos 1 - 72.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003020269A1 e incluyen los ejemplos 1 - 46.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003006022A1 e incluyen los ejemplos 1 - 3.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003004458A1 e incluyen los ejemplos 1 - 90.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002100813A2 e incluyen los ejemplos 1 - 379.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002100403A1 e incluyen los ejemplos 1 - 758.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002096895A1 e incluyen los ejemplos 1 - 4 y en particular el ejemplo del ácido 2, el 2-metil-2-[4-[(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]-fenoxi]propiónico y el ejemplo 4, el 2-metil-2-[4-[(4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]-fenoxi]propiónico.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento WO2002096894A1 e incluyen los ejemplos 1 - 8, y en particular los ejemplos 2 y 4.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002096358A2 e incluyen los ejemplos 1 - 62.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002096357A2 e incluyen los ejemplos 1 - 15.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2002173663A1 e incluyen los ejemplos 1 - 29.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002092084A1 e incluyen los ejemplos 1 - 8.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002081454A1 e incluyen los ejemplos 1 - 49.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002076177A2 e incluyen los ejemplos 1 - 15.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6444816B1 e incluyen los ejemplos 1 - 20.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6440961 B1 e incluyen los ejemplos 1 - 34.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002084094A2 e incluyen los ejemplos 1 - 33.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002062798A2 e incluyen los ejemplos 1 - 50.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002062774A1 e incluyen los ejemplos 1 - 57.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US20020103242A1 e incluyen los ejemplos 1 - 29.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO200205909BA1 e incluyen los ejemplos 14-123.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002050047A1 e incluyen los ejemplos 1-12.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002046174A1 e incluyen los ejemplos 1 - 20.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002038553A2 e incluyen los ejemplos 1-157.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002030914A1 e incluyen los ejemplos 1 -9.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6369067B1 e incluyen los ejemplos 1-30.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002026729A2 e incluyen los ejemplos 1-29.

- 5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002018355A1 e incluyen los ejemplos 1-63.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002016332A1 e incluyen los ejemplos 1-72.

- 10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002016331 A1 e incluyen los ejemplos 1-147.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2002002200A1 e incluyen los ejemplos 1-2.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001087862A2 e incluyen los ejemplos 1-132.

- 15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001079150A1 e incluyen los ejemplos 1-6.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001055086A1 e incluyen los ejemplos 1-25.

- 20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001055085A1 e incluyen los ejemplos 1-155.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001040207A1 e incluyen los ejemplos 1-57.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001025226A1 y ejemplo 32.

- 25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001016120A1 e incluyen los ejemplos 1-74.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000078313A1 e incluyen los ejemplos 1-12.

- 30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000078312A1 e incluyen los ejemplos 1-10.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000066572A1 e incluyen los ejemplos 1-77.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento EP1044966A1 e incluyen los ejemplos 1-21.

- 35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000023407A2 e incluyen los ejemplos 1 - 5 y en

particular el ejemplo 5, el ácido 2-(4-(2-(1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etilfeniltio)-2-metilpropiónico.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6054453A e incluyen los ejemplos 1-23.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000008002A1 e incluyen los ejemplos 1-80.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9958510A1 e incluyen los ejemplos 1-150.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9938850A1 e incluyen los ejemplos 1-38.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9919313A1 e incluyen los ejemplos 1-23.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9908501 A2 e incluyen los ejemplos 1-64.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO02004005233A1 e incluyen los ejemplos 1-42.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000785A2 e incluyen los ejemplos 1 - 107.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003074495A1 e incluyen los ejemplos 1 -144.

Un compuesto adecuado de la invención incluye el compuesto de la reivindicación 1 del documento WO2002096893A1: el ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-il-carbonil)amino]metil} fenoxi]propiónico.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003011819A1 e incluyen los ejemplos 1-81.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002062799A1 e incluyen los ejemplos 1-20.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002060434A2 e incluyen los ejemplos 1-29.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002060434A2 e incluyen los ejemplos 1-29.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2002055502A1.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO200226737A1 e incluyen los ejemplos 1-5.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento WO200160807A1 e incluyen los ejemplos 1-29.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO200063190A1 e incluyen los ejemplos 1-2.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO200063209A1 e incluyen los ejemplos 1-4.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO200064888A1 e incluyen los ejemplos 1-59.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6130214A e incluyen los ejemplos 1-34.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento FR2781222A1 e incluyen los ejemplos 1-81.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9932465A1 e incluyen los ejemplos 1-75.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9916758A1 e incluyen los ejemplos 1-34.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004024726A1 e incluyen los ejemplos 1-72.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004020408A1 e incluyen los ejemplos 1-189.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004005266A1 e incluyen los ejemplos 1-26.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000762A2 e incluyen los ejemplos 1-58.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004000315A1 e incluyen los ejemplos 1-114.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003066581 A1 e incluyen los ejemplos 1-68.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003043998A1 e incluyen los ejemplos 1-21.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003033453A1 e incluyen los ejemplos 1-29.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003018553A1 e incluyen los ejemplos 1-127.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento USO6028088 e incluyen el compuesto 3.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento US20040192688A1 e incluyen los ejemplos 1-53.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US20040209936A1 e incluyen los ejemplos 1-207.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US20040224995A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US20040248951 A1 e incluyen los ejemplos 1-20.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US20040259950A1 e incluyen los ejemplos 1-42.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00004011A1 e incluyen los ejemplos 1-81.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00023415A1 e incluyen los ejemplos 1-16.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00023416A1 e incluyen los ejemplos 1-13.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00023417A1 e incluyen los ejemplos 1-11.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00023425A1 e incluyen los ejemplos 1-6.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00023445A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00023451 A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00027832A2 e incluyen los ejemplos 1-36.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00039113A1 e incluyen los ejemplos 35-89.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00050414A1 e incluyen los ejemplos 1-35.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00053601 A1 e incluyen los ejemplos 1 -9.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00055118A1 e incluyen los ejemplos 1-7.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00063153A1 e incluyen los ejemplos 1-61.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00063161 A1 e incluyen los compuestos 1-8.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00063190A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00063196A1 e incluyen los ejemplos 1-5.

- 5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00063209A1 e incluyen los ejemplos 1-4.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO00078314A1 e incluyen los ejemplos 1-3.

- 10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO02053546A1 e incluyen los ejemplos 1-43.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO02062772A1 e incluyen los ejemplos 1-18.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO02064130A1 e incluyen los ejemplos 1-119.

- 15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO02064549A1 e incluyen los ejemplos 1-77.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002074291A2. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento
20 WO2002080913A1 e incluyen los ejemplos 1-77.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002092590A1 e incluyen los ejemplos 1-174.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO02100836A2 e incluyen los ejemplos 31-32.

- 25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03011807A1 e incluyen los ejemplos 1-37.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03011814A1 e incluyen los ejemplos 1-8.

- 30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03011834A1 e incluyen los ejemplos 1-12.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03024395A2 e incluyen los ejemplos 1-24.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03033481 A1 e incluyen los ejemplos 1-72.

- 35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03035603A1 e incluyen los ejemplos 1-56.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03066612A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03074504A2 e incluyen los ejemplos 1-8.

- 5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03078425A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03080545A2 e incluyen los ejemplos 1-338.

- 10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03080605A1 e incluyen los ejemplos 1-38.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03084535A1 e incluyen los ejemplos detallados en las páginas 1-3.

- 15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO03104208A1 e incluyen los ejemplos 1-1 - 4-15.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004005243A2 e incluyen los ejemplos 1-42.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004022533A1 e incluyen los ejemplos 1-7.

- 20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004024939A2 e incluyen los ejemplos 1-21.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004031116A1 e incluyen los ejemplos 1-14.

- 25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004031162A1 e incluyen los ejemplos 1-53.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037213A2 e incluyen los ejemplos detallados en las páginas 52-60.

- 30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037248A2 e incluyen los ejemplos 1-91.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037775A1 e incluyen los ejemplos 1-8.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037776A2 e incluyen los ejemplos 1-41.

- 35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037777A1 e incluyen los ejemplos 1-60.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037778A1 e incluyen los ejemplos 1-60.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037779A1 e incluyen los ejemplos 1-60.

- 5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004037829A1 e incluyen los ejemplos 1-6.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004041275A1 e incluyen los ejemplos 1-68.

- 10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004043951 A1 e incluyen los ejemplos 1-12.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004046091 A2 e incluyen los ejemplos 1-37.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004048333A1 e incluyen los ejemplos 1-29.

- 15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004048334A1 e incluyen los ejemplos 1-1 - 13-2.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004048338A1 e incluyen los ejemplos 1-29.

- 20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004048351 A2 e incluyen los ejemplos 1-7.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004052840A1 e incluyen los ejemplos 1-22.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004056740A1 e incluyen los ejemplos 1-42.

- 25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004056748A1 e incluyen los ejemplos 1-4.

Los compuestos de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 y reivindicación 2 del documento WO2004058251 A1.

- 30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004060871 A1 e incluyen los ejemplos 1-22.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004063148A1 e incluyen los ejemplos 1-176.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004063155A1 e incluyen los ejemplos 1-110.

- 35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004063165A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004063184A1 e incluyen los ejemplos 1-15.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004063190A1 e incluyen los ejemplos 1-73.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004066963A2 e incluyen los ejemplos 1-9.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004066964A2 e incluyen los ejemplos 1-168.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004071504A1 e incluyen los ejemplos 1-141.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004072022A1 e incluyen los ejemplos 1-53.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004073606A2 e incluyen los ejemplos 1-420.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004074284A1 e incluyen los ejemplos 1-43.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004075815A2 e incluyen los ejemplos 1-13.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004076401 A1 e incluyen los ejemplos 1-15.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004076402A1 e incluyen los ejemplos 1-62.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004076426A1 e incluyen los ejemplos 1-50.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004076427A1 e incluyen los ejemplos 1-85.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004076428A1 e incluyen los ejemplos 1-91.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004076447A1 e incluyen los ejemplos 1-68.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004082621 A2 e incluyen los ejemplos 1-29.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004092117A1 e incluyen los ejemplos 1-41.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004092130A2 e incluyen los ejemplos 1-41.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004092131 A1 e incluyen los ejemplos 1-179.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004092145A1 e incluyen los ejemplos detallados en las páginas 53-162.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004093879A1 e incluyen los ejemplos detallados en las páginas 37-46.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004100945A1 e incluyen los ejemplos detallados en las páginas 5-7.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004103997A1 e incluyen los ejemplos 1-14.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004108886A2 e incluyen los ejemplos 1-222.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004110983A2 e incluyen los ejemplos 1-267.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004110984A1 e incluyen los ejemplos 1-11.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004110985A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113270A2 e incluyen los ejemplos 1-23.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113276A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113282A1 e incluyen los ejemplos 1-12.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113283A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113284A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113285A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004113331 A1 e incluyen los ejemplos 1-28.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento WO2005000841 A1 e incluyen los ejemplos 1-53.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 y reivindicación 2 del documento WO2005002524A2.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003099766A1 e incluyen los ejemplos 1-14.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003091211A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2003292439A2.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003042194A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004198774A1 e incluyen el ejemplo 1.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento EP1424330A1 e incluyen los ejemplos 1 -50.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento EP1452521 A1 e incluyen los ejemplos 1-178.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003014073A1 e incluyen los ejemplos 1-5.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003004484A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento EP1405848A1 e incluyen los ejemplos 1-9.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004102634A1 e incluyen los ejemplos 1-596.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004214888A1 e incluyen los ejemplos 1-414.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004138271 A1 e incluyen los ejemplos 1-75.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004116708A1 e incluyen los ejemplos 1-31.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004063775A1 e incluyen los ejemplos 1-83.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2002193948A2.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento US2004138213A1 e incluyen los ejemplos 1-12.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002046176A1.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento EP1348698A1 e incluyen los ejemplos 1-28.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002046146A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002044131 A1.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002044130A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002044129A1.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002044127.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2002080362A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003187068A1 e incluyen los ejemplos 1-127.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento EP1277469A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003109570A1 e incluyen los ejemplos 1-16.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003212100A1 e incluyen los ejemplos 1-28.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2001261612A2.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001038325A1 e incluyen los ejemplos 1-346.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6734199B1 e incluyen los ejemplos 1-13.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6545026B1 e incluyen los ejemplos 1-4.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6730687B1 e incluyen los ejemplos 1-27.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento US6506797B1 e incluyen los ejemplos 1-197.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6821994B2 e incluyen los ejemplos 1-7.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de las reivindicaciones 1 - 10 del documento US6506757B1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003032671 A1 e incluyen los ejemplos 1-1 - 4-3.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9911255A1.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de las reivindicaciones 1-3 del documento EP1216980A1 e incluyen los ejemplos 1-351.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2005005421 A1 e incluyen los ejemplos 1-6 and 7-1 - 7-15.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2005004187A1 e incluyen los ejemplos 1-35.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004089276A1 e incluyen los ejemplos detallados en las páginas 4-7.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004198814A1 e incluyen los ejemplos 1-232.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004074239A1 e incluyen los ejemplos 1-23.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004063168A1 e incluyen los ejemplos 1-163.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2004122069A1 e incluyen los ejemplos 1-68.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004048371 A1 e incluyen los ejemplos 1-13.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004110419A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004103995A1 e incluyen los ejemplos 1 - 35 y los ejemplos preferidos en particular incluyen el ejemplo 20, el 2-etilpropano.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002030895A1 e incluyen los ejemplos 1 - 360.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002028821 A2 e incluyen los ejemplos 1 - 380.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002050048A1 e incluyen los ejemplos 1 - 12.

- 5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002040020A1 y en particular el compuesto 5-(piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona.

- 10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 6 del documento WO2002028434A2 y en particular el compuesto ácido {2-metil-4-(trifluorometilfenil) tiazol-5-ilmetiltio]fenoxi}-acético.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 6 del documento WO2002028433A2 y en particular el compuesto ácido (2-metil-4-trifluorometilfenil) tiazol-5-ilmetiltio]fenoxi}-acético.

- 15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001017994A1 e incluyen los ejemplos 1 - 19.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001000603A1 e incluyen los ejemplos 1 - 89.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 3 del documento WO9738579A1.

- 20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9731907A1 e incluyen los ejemplos 1 - 128.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento FR2849849A1 e incluyen los ejemplos 1 - 70.

- 25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento FR2845087A1 e incluyen los ejemplos 1 - 14.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004020409A1 e incluyen los ejemplos 1 - 24.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004019869A2 e incluyen los ejemplos 1 - 57.

- 30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004010992A1 e incluyen los ejemplos 1 - 9.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004010936A1 e incluyen los ejemplos 1 - 24.

- 35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004007468A1 e incluyen los ejemplos 1 - 57.

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2000,22(10):906,

292538 es un agonista del PPAR α .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(3):266, 296200 y 296201 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

5 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(3):267, 296212, 296213, 296214, 296216 y 296218 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(3):241, 330408, 330413, 330417, 330419 y 330421 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

10 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(6):523, 337293, 337294, 337295, 337296, 337297, 337298, 337299, 337300, 337301, 337302, 337303 y 337304 son agonistas del PPAR α .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(8):788, 259635 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

15 El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(9):890, 275437 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2201,23(6):566, 278306 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

20 El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 1999,21(11):1034, 280303 es un agonista del PPAR α .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2000,22(4):338, 285561 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

25 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2000,22(5):439, 286461, 286464, 286465, 286466, 286467, 286468 y 286469 son agonistas del PPAR α y del PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2000,22(8):709, 289364, 289365, 289366 y 289367 son moduladores del PPAR α y PPAR γ .

30 El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(6):572, 292314 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(2):148, 294059, 294064 y 294065 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(2):191, 298465 es un agonista del PPAR α .

35 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001, 23(8):780, 302204, 302205, 302208, 302209 302210, 302211, 302212, 302213,

302214, 302215 y 302216 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(8):781, 302217, 302218, 302219, 302220, 302221, 302222, 302223, 302224 y 302225 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

- 5 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(8):782, 302323, 302324, 302325, 302327, 302328 y 302329 son agonistas del PPAR α y PPAR γ . El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(5):436, 302324 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

- 10 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(9):888, 303998 y 303999 son agonistas de PPAR α y PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(9):889, 307374 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

- 15 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2001,23(11):1077, 308993, 308994, 308995, 308996, 308997, 308998, 308999 y 309000 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(2):139, 312257, 312259, 312260, 312261, 312262 y 312264 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

- 20 El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(8):759, 322124 es un agonista del PPAR α .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(3):240, 314996 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(1):93, 317368 es un agonista del PPAR γ .

- 25 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(6):530, 318903, 318906, 318907, 318909, 318910, 318911, 318912 y 318913 son agonistas del PPAR α y del PPAR γ .

- 30 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(8):721, 321286, 321287, 321288, 321289, 321290, 321291, 321292, 321293 y 321294 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(10):942, 322638, 322639, 322640, 322641 y 322642 son agonistas del PPAR α .

- 35 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(10):943, 322643, 322644, 322645, 322646, 322648 y 322649 son agonistas del PPAR α .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(9):849, 322744 es un agonista del PPAR α .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(9):806, 324518, 345324, 345325, 345326 y 345327 son agonistas del PPAR α y del PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(11):996, 325428, 325429, 325430, 325431, 325432, 325433, 325434, 325435 y 325437 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(11):1045, 325717, 325718, 325719, 325720, 325722, 325724, 325727 y 325728 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(11):997, 325956, 325957, 325959, 325960, 325961, 325962, 325963, 325964 y 325966 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2002,24(11):998, 325970, 325971, 325972, 325973, 325975, 325976, 325978, 325982 y 325984 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(3):24, 331410, 331412, 331415, 331416, 331418, 331420, 331423, 331426, 331429, 331433 y 331436 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(3):245, 333187 y 333185 son agonistas del PPAR α , PPAR γ y PPAR δ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(4):344, 333764, 333765, 333766, 333767, 333768, 333769, 333770, 333771 y 333772 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(4):345, 334821, 336820 y 336821 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(5):433, 335714 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(7):623, 339425, 339426, , 339427 y 339428 son agonistas del PPAR α y del PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2003,25(9):809, 347878, 347879, 347880, 347881, 347882, 347884, 347885, 347886 y 347887 son agonistas del PPAR α y PPAR γ .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*,

2003,25(11):995, 354383, 354384, 354385, 354386, 354387, 354388 y 354389 son agonistas del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Drug Data Report*, 2004,26(2):141, 359331 es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

5 Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2004,26(2):141, 359334, y 359335 son agonistas del PPAR α .

Los compuestos identificados en la referencia *Drug Data Report*, 2004,26(2):142, 359336, 359337, 359338 y 359339 son agonistas del PPAR α .

10 El compuesto identificado en la referencia *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, No 5, 931-35, 2003: Ejemplo 9, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, No 16, 2795-98, 2003: Ejemplo 12, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Bio Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, No 19, 3185-90, 2003: Ejemplo 5, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

15 El compuesto identificado en la referencia *Bio Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, No 3, 399-403, 2003: Ejemplo 2c, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Bio Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, No 20, 3541-44, 2003: Ejemplo 12, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

20 El compuesto identificado en la referencia *Bio Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, No 3, 333-35, 2002: Ejemplo(+)-5, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *Bio Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 42, No 19, 3785-88, 1999: GW-9578, es un agonista del PPAR α y del PPAR γ .

El compuesto identificado en la referencia *J. Med. Chem.*, 46, No 17, 3581-99, 2003: Compuesto 10, es un agonista del PPAR α .

25 El compuesto identificado en la referencia *J. Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 309, No 3, 970-977, 2004: NS-220 es un agonista del PPAR α .

30 Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia Winegar D. A., "Role of peroxisome proliferator-activated receptors in atherosclerosis", *Current Opinion in Cardiovascular, Pulmonary & Renal Investigational Drugs*, 2000, Vol 2 No 3: páginas 235, en la tabla 1, en particular los agonistas del PPAR α : Beclofibrato, Bezafibrato, Ciprofibrato, Clofibrato, Etofilina-clofibrato, Fenofibrato, Gemfibrozil, GW-9820, WY-1 4646 y GW-9578; y los agonistas del PPAR γ : Troglitazona, Pioglitazona, Rosiglitazona, GI-262570, Darglitazona, Isaglitazona, Englitazona, GW-7845, LY-300512, GW-1929, AD-5075 y L-796449.

35 Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia: Wilson T, Brown P, Sternbach D, Henke B: "The PPARs:

from orphan receptors to drug discovery". *Journal Med Chem* (2000) 43: 527-550.

Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia: Hertz R., Bishara-Shieban J., Bar-Tana J.: "Mode of action of peroxisome proliferators as hypolipidemic drugs. Suppression of apolipoprotein C-III". *Journal Biol. Chem.* (1995) 270:13470-13475. Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia: Gaw A., Shepherd J.: "Fibric acid derivatives". *Curr Opin Lipidol* (1991) 2:39-42. Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia: Brown P., Winegar D., Plunket K., Moore L., Lewis M., Wilson J., Sundseth S., Koble C., Wu Z., Chapman J., Lehmann J., Kliewer S., Wilson T.: "A ureido-thioisobutyric acid (GW9578) is a subtype-sensitive PPAR α agonist with potent lipid-lowering activity"; *Journal Med. Chem.* (1999) 42: 3785-3788. Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia: Wilson T., Cobb J., Cowan D., Wiethe R., Correa I., Prakash S., Beck K., Moore L., Kliewer S., Lehmann J.: "The structure-activity relationship between peroxisome proliferators-activated receptor γ agonism and the anti-hyperglycemic activity of thiazolidinediones". *Journal Med. Chem.* (1996) 39:665-668.

Los compuestos adecuados de la invención también incluyen los compuestos identificados en la referencia: Berger J., Leibowitz M., Doebber T., Elbrecht A., Zhang B., Zhou G., Biswas C., Cullinan C., Hayes N., Li Y., Tanen M., Ventre J., Wu M., Berger R., Mosley R., Marquis R., Santini C., Sahoo S., Tolman R., Smith R., Moller D.: "Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ and PPAR δ ligands produce distinct biological effects". *Journal Biol. Chem.* (1999) 274:6718-6275.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004024705A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004019927A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003191144A1 e incluyen los ejemplos 1 - 5.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003181434A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003134885A1 e incluyen los ejemplos 1 - 34.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento FR2833949A1 e incluyen los ejemplos 1 - 23.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003109560A1 e incluyen los ejemplos 1 - 8.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2003128639A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2003128539A1.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US2003083329A1 e incluyen los compuestos 1 - 132.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2003016265A1.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002102780A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002100812A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de las reivindicaciones 1 y 2 del documento WO2002100413A1.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002098840A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002096880A1.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2002338555A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002080899A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002079162A1.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002076957A1 y en particular el [4-[4-[2-[2-(clorofenil)-5-isopropiloxazol-4-il]butiril]fenil]acetonitrilo.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002071827A2 e incluyen los ejemplos 1 - 65.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002051820A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2002179568A1.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6353011 B1 e incluyen los ejemplos 1 - 9.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento WO2002013864A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002012210A1 e incluyen los ejemplos 1 - 86.

5 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002008188A1 e incluyen los ejemplos 1 - 31.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2002000633A1 e incluyen los compuestos 1 - 505.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001087860A2 e incluyen los ejemplos 1 - 2.

10 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001083427A1 y en particular, la N-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonyl)fenil]-(2-cloro-5-nitrofenil)carboxamida. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001080854A1.

15 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2001131173A1.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento JP2001087954A1.

20 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6706763B1 e incluyen los ejemplos 1 - 9.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6780431 B1 e incluyen los ejemplos 1 - 9 y en particular el ejemplo 1, la N-[(4-nitrofenil)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxibenzamida.

25 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento US6787556B1 e incluyen los ejemplos 1 - 12.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001012187A2 e incluyen los ejemplos 1 - 31.

30 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2001000579A1 e incluyen los ejemplos 1 - 372.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000064876A1 e incluyen los ejemplos 1 - 104.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2000063161A1 e incluyen los ejemplos 1 - 8.

35 Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9938845A1 e incluyen los ejemplos 1 - 49.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO9915520A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004110982A1. Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004089241 A1 e incluyen los ejemplos 1 - 6.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004073593A2 e incluyen los ejemplos 1 - 23.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento WO2004073698A1 e incluyen los ejemplos 1 - 26.

10

ANEXO C

Un aspecto preferido de la invención es el uso de un agonista de PPAR de una fórmula o estructura descrita a continuación. Se pueden encontrar métodos para preparar los compuestos descritos en el Anexo C por referencia a la publicación pertinente, los cuales se incorporan todos por referencia.

15

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB02/00043, WO2002064130 e incluyen los Ejemplos 1-119.

20

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB02/00045, WO2002064549, e incluyen los Ejemplos 1-77.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB02102843, WO0310185538, e incluyen los Ejemplos 1-127.

25

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB04/001159, WO2004/092145, e incluyen los Ejemplos A1-A22, B1-B29, C1-C95 y D1-D43.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB03/01131, WO 03/082276, e incluyen los Ejemplos 1-1 a 1-15.

30

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB2004/000338, WO2004-074284, e incluyen los Ejemplos 1-43.

35

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB03/00817, WO20031074052, e incluyen los Ejemplos 1-7.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la

reivindicación 1 del documento PCT/IB03/00882, WO 031074051, e incluyen los Ejemplos 1-25.

Los compuestos adecuados de la invención incluyen el contenido de la reivindicación 1 del documento PCT/IB04/001178, WO 04/091604, e incluyen los

5 Ejemplos 1-207.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar la concentración de glucosa sérica en el rumiante.

5

2. El uso según la reivindicación 1, con la condición de que no se use un compuesto de fórmula I, Anexo A.

3. El uso según la reivindicación 1, en el que el agonista del PPAR es un agonista selectivo del PPAR alfa.

10

4. El uso según la reivindicación 1, en el que el agonista del PPAR tiene una fórmula seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo A, Anexo B o Anexo C.

15

5. El uso según la reivindicación 4, en el que el agonista del PPAR tiene una fórmula descrita en el Anexo C.

6. El uso según la reivindicación 5, en el que el agonista del PPAR es un compuesto de fórmula (I) del documento WO2003084916A2.

20

7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades de rumiantes asociadas con la concentración reducida de glucosa sérica.

25

8. El uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad del rumiante asociada con la concentración reducida de glucosa sérica se selecciona del síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria deteriorada, envenenamiento, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca caída, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo)-metritis, esterilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis ruminal subaguda e ingestión inadecuada de nutrientes asociada con el estrés, p. ej. por calor, alojamiento pobre, hacinamiento, transporte, dominio o enfermedad.

30

9. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se previene o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático.

35

10. El uso según las reivindicaciones 8 ó 9, para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del hígado graso.

5 11. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que se previene o alivia la elevación excesiva de los niveles de ácidos grasos no esterificados en el suero.

10 12. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el agonista del PPAR se administra durante el periodo de 30 días antes del parto a 70 días después del parto.

15 13. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el agonista del PPAR se administra hasta tres veces durante los primeros siete días después del parto.

14. El uso según la reivindicación 12, en el que el agonista del PPAR se administra en el parto.

20 15. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que se aumenta la calidad de la leche y/o producción de leche del rumiante.

16. El uso según la reivindicación 15, en el que se aumenta la producción máxima de leche.

25 17. El uso según la reivindicación 15, en el que se obtiene un aumento global de la producción de leche del rumiante durante los 305 días del periodo de lactancia bovina.

30 18. El uso según la reivindicación 15, en el que se obtiene un aumento global de la producción de leche del rumiante durante los 60 primeros días del periodo de lactancia bovina.

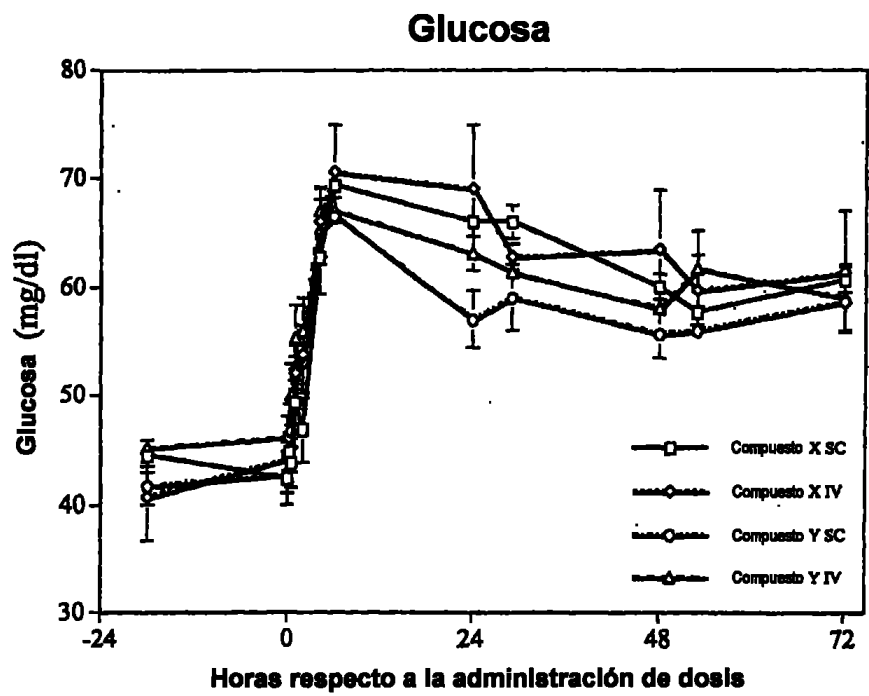
35 19. El uso según la reivindicación 15, en el que el agonista del PPAR se administra a un rumiante sano.

RESUMEN**USO NUEVO**

El uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar las concentraciones de glucosa sérica en el rumiante, y preferiblemente el uso para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades del rumiante asociadas con una concentración reducida de glucosa sérica.

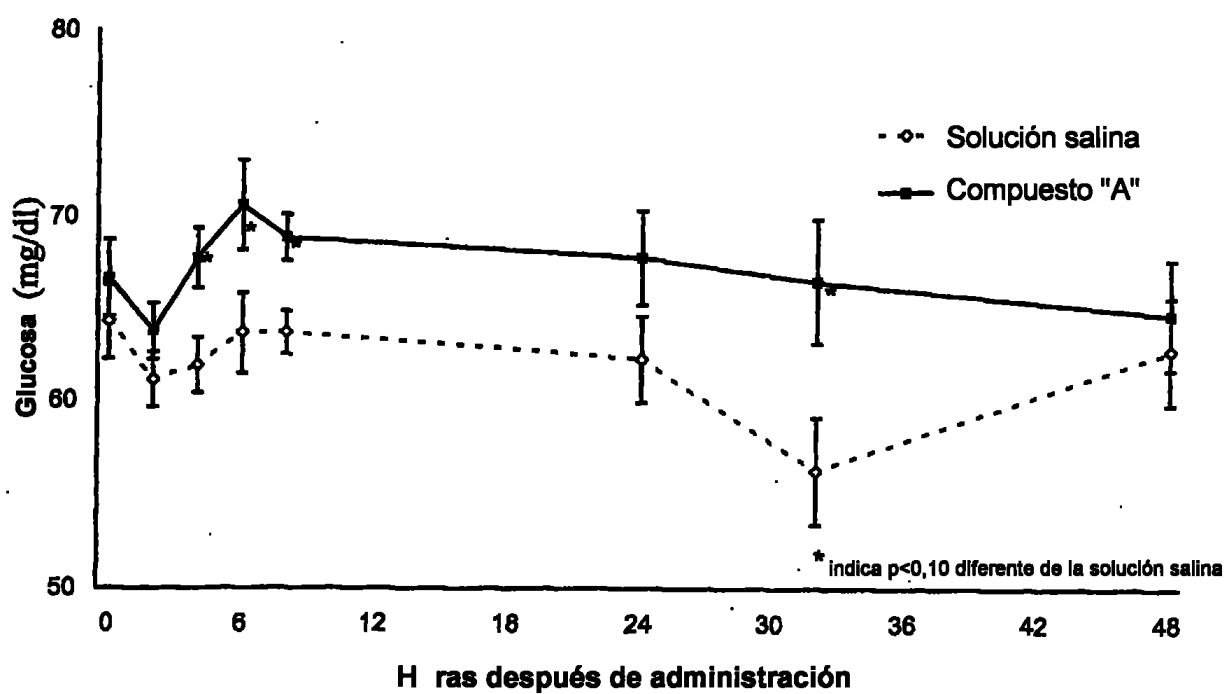
La enfermedad del rumiante asociada con la concentración reducida de glucosa sérica incluye el síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria deteriorada, envenenamiento, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo)-metritis, esterilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis ruminal subaguda e ingestión inadecuada de nutrientes asociada con el estrés, p. ej. por calor, alojamiento pobre, hacinamiento, transporte, dominio o enfermedad.

Fig 1



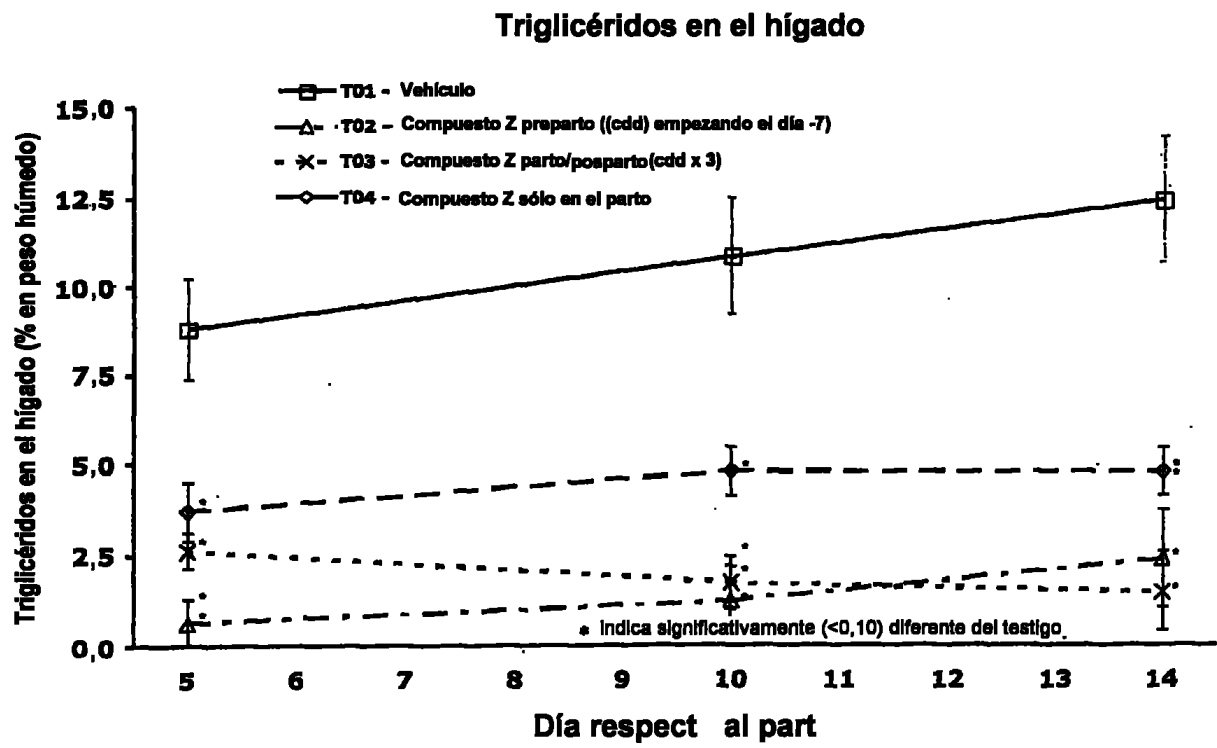
Handwritten signature

Fig 2



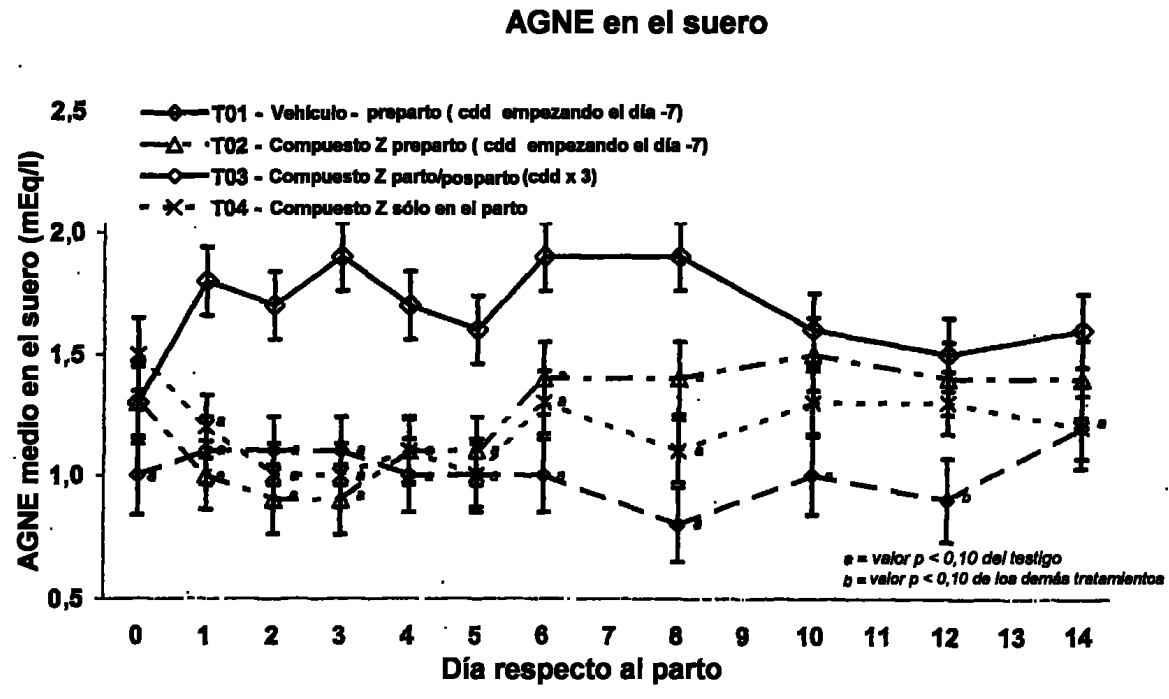
148

Fig 3



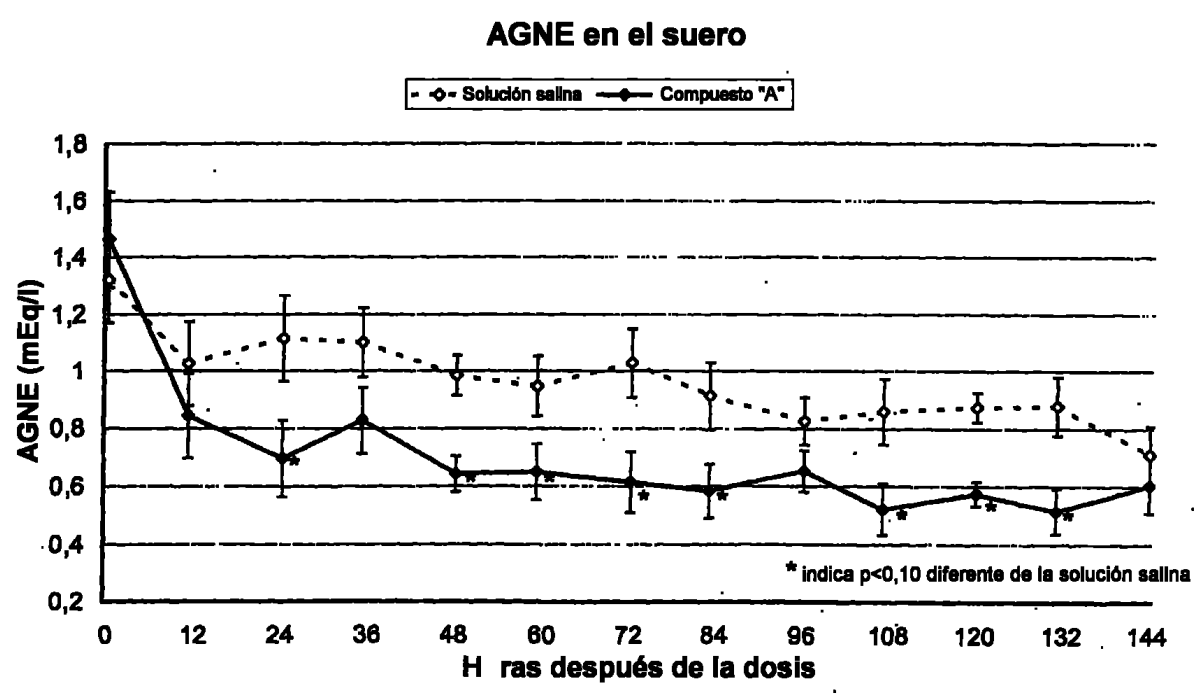
149

Fig 4



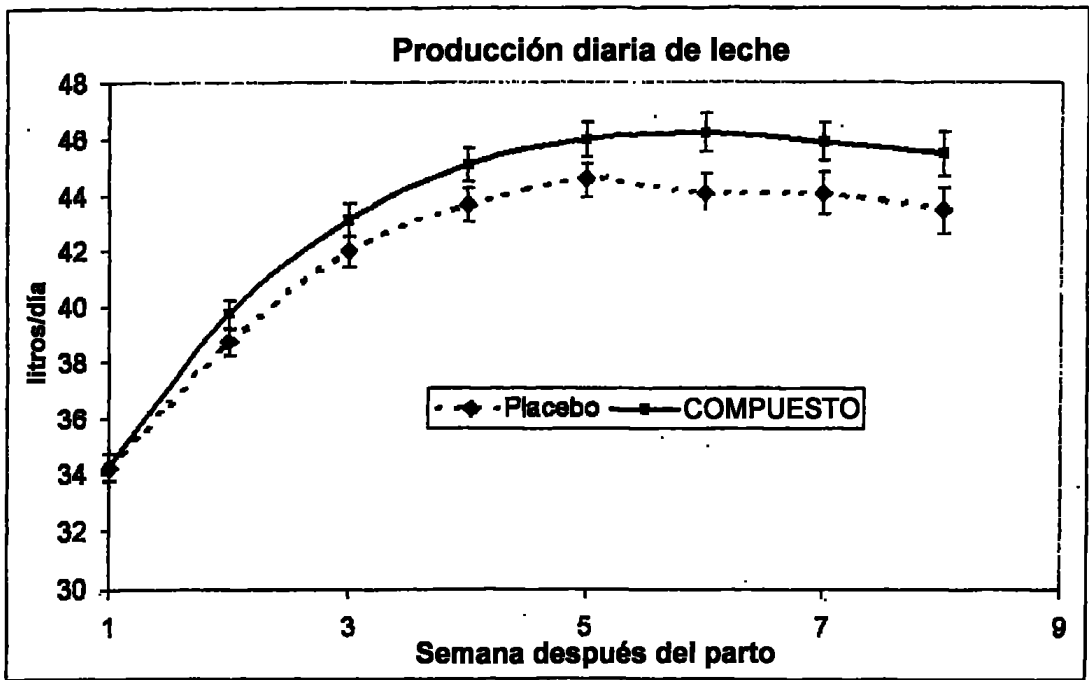
150

Fig 5



151

Fig 6



- 9 -

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL
SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com
IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001501

Fecha Mayo 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/115369

Fecha Diciembre 8, 2005

4

Título (54) NUEVO USO
Clasificación Internacional (51) A61K 31/192, 31/451, A61P 1/00, 1/16, 3/00,
15/00, 37/00

SI

☒

N

☐
Prioridad

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 25, 2004

(31) Número de Solicitud

60/574.136

5

Comprobante de pago No. 06 -89.387
Fecha Noviembre 21, 2006

REIVINDICACIONES

- 154
Hh
- 5 1. El uso de un agonista del PPAR en la fabricación de un medicamento para aumentar la concentración de glucosa sérica en el rumiante.
2. El uso según la reivindicación 1, con la condición de que no se use un compuesto de fórmula I, Anexo A.
- 10 3. El uso según la reivindicación 1, en el que el agonista del PPAR es un agonista selectivo del PPAR alfa.
4. El uso según la reivindicación 1, en el que el agonista del PPAR tiene una fórmula seleccionada de las fórmulas descritas en el Anexo A, Anexo B o Anexo C.
- 15 5. El uso según la reivindicación 4, en el que el agonista del PPAR tiene una fórmula descrita en el Anexo C.
6. El uso según la reivindicación 5, en el que el agonista del PPAR es un compuesto de fórmula (I) del documento WO2003084916A2.
- 20 7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1.a 6, para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades de rumiantes asociadas con la concentración reducida de glucosa sérica.
- 25 8. El uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad del rumiante asociada con la concentración reducida de glucosa sérica se selecciona del síndrome del hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria deteriorada, envenenamiento, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, placenta retenida, abomaso desplazado, mastitis, (endo)-
- 30 metritis, esterilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis ruminal subaguda e ingestión inadecuada de nutrientes asociada con el estrés, p. ej. por calor, alojamiento pobre, hacinamiento, transporte, dominio o enfermedad.
9. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se previene o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático.
- 35



155

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ap]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

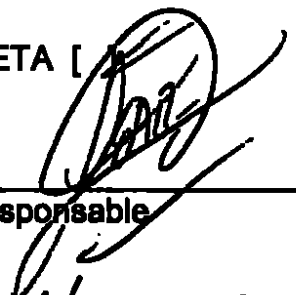
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha Nov 23 de 2006.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

156

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS, INC.

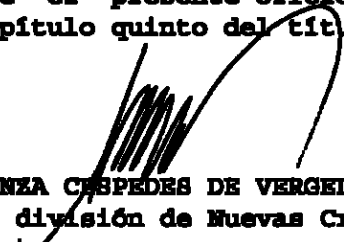
REFERENCIA	Radicación No.	06 118769
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001501
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1871

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

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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

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


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB. 2007 lraso