

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-119249

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

TÍTULO: USO NOVEDOSO

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 24 de Noviembre de 2006

P2006/000236

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: MARCUS EUGENE KEHRLI, Jr.
Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001438 Fecha Mayo 13, 2005
Publicación Internacional No. WO 2005/115389 A2 Fecha Diciembre 8, 2005

6 **Título (54) USO NOVEDOSO**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/451, A61P 3/00, 3/06

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Mayo 25, 2004 ✓	60/574.171

9 **Comprobante de pago No.** 06 -89.393 **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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 89,393
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-119249-00000-0000
Fec: 2006-11-24 17:28:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENYH
Eve: 378 FASENACIONALI
Am 411 SECRETARIA
Folios: 147

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES 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. _____

38
4

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. 223
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

A
5

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. G. E. 777
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
REGISTRO NACIONAL DE FENEDRO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

B

6

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.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
PERSONAL INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
BOGOTÁ, COLOMBIA, 22 DE NOVIEMBRE DE 2005
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 Ralsbeck 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 Ralsbeck 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

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



467518

Form 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

Heikkinen & 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

FILE PAID \$3.00

NOV 2 2005

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 encuentra 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. Kilian



SUSAN E. KILIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K616711
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

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

10
11

Yo, George Andrew Lewis, Notario Público de la ciudad de Slough en Berkshire,
debidamente licenciado y juramentado y en ejercicio en dicha ciudad,

DOY FE Y CERTIFICO POR EL PRESENTE:

Que las firmas puestas en el documento adjunto presentado al suscrito son
genuinas.

CESION

EN FE DE LO CUAL firmo y sello el presente con mi sello oficial en la ciudad de
Slough según lo dicho anteriormente, el día de hoy 14 de septiembre de 2006.

[Firmado y sellado]

George Andrew Lewis

Notario Público

11

12

Apostille

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento público ha sido firmado por: George Andrew Lewis
3. obrando en su condición de Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 15 de septiembre de 2006
7. por: Secretario Principal de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros
8. No. H140997
9. Sello / Estampilla
[Sellado]
10. Firma: O. Williams
[Firmado]

13

CESIÓN

A cambio de una contraprestación de valor, la cual me (nos) pagó PFIZER PRODUCTS INC, una sociedad de responsabilidad limitada constituida y existente bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos, con dirección de correos en el Eatern Point Road, GRoton, Connecticut 06340, Estados Unidos, por el presente le vendo y le cedo (le vendemos y le cedemos) a la citada PFIZER PRODUCTS INC la totalidad de mis (nuestros) derechos, el título y el interés que tengo (tenemos) en mi (nuestro) invento de una cierta mejora, nueva y útil, del NEUVO USO, en la medida en que esta cesión concierna a la República de Colombia, tal y como se describe plenamente el mismo en las especificaciones, y yo (nosotros) autorizo (autorizamos) y le solicito (solicitamos) por el presente a la Oficina de Patentes de Colombia que le expida dicha patente a la citada PFIZER PRODUCTS INC de conformidad con la presente cesión.

En fe de lo cual firmamos el presente el día de hoy.

Ames, Iowa, USA 14 de abril de 20065 [Firmado]

Lugar, fecha y firma – Marcus Eugene Kehrli, Jr.

13
14

**I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in
Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,**

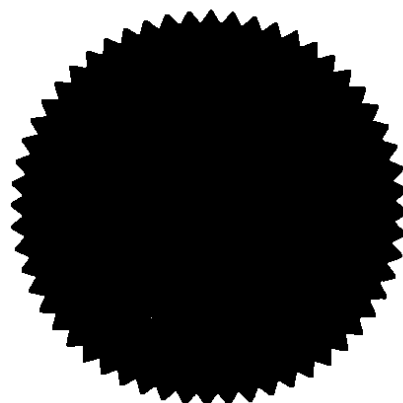
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

**THAT the signature stated on the attached document presented before me are
genuine.**

ASSIGNMENT

**IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Slough aforesaid, this 14th day of September Two
Thousand and Six**


**GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC**



5593

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

15

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

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
- Certified/Attesté
6. the/le 15 September 2006
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H140997**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: O Williams



O Williams

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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in NEW USE so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Ames, Iowa U.S.A. 14 APR 05 Marcus Eugene Kehrl Jr.

Place, date and signature - Marcus Eugene KEHRLI, Jr.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115389 A2

(51) International Patent Classification: A61K 31/451,
A61P 3/00, 3/06

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001438

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60574,171 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) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): KEHRL, Marcus,
Engine, Jr. [US/US]; Pfizer Global Research and Devel-
opment, European Pharma Patent Department, Ramsgate
Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (US).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; c/o Wood, David, J.,
Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Sand-
wich, Kent CT13 9NJ (GB).

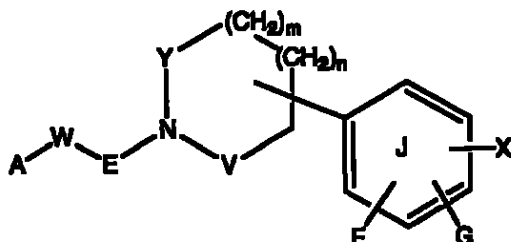
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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



(I)

(57) Abstract: The use of a
compound of formula (I): an
isomer thereof, a prodrug of
said compound or isomer, or a
pharmaceutically acceptable salt of
said compound, isomer or prodrug,
in the manufacture of a medicament
for the palliative, prophylactic
or curative treatment of negative
energy balance in ruminants. The
use of a compound of formula (I),
in the manufacture of a medicament
for the palliative, prophylactic or

curative treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, wherein, preferably, the ruminant
disease associated with negative energy balance in ruminants 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, and lameness.

WO 2005/115389 A2

NEW USE

Field of the Invention

- 5 The invention described herein relates to the novel use of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists, in particular PPAR alpha agonists, for the treatment of negative energy balance in ruminants, and more particularly for the treatment of disease associated with negative energy balance (NEB) in ruminants.

10 Background to the Invention

 The ruminant transition period is defined as the period spanning late gestation to early lactation. This is sometimes defined as from 3 weeks before to three weeks after parturition, but has been expanded to 30 days prepartum to 70 days postpartum (J N Spain and W A Scheer, Tri-State Dairy Nutrition Conference, 2001, 13).

- 15 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 NEB has to find the energy to meet the deficit from its body reserves. Thus cows in NEB tend to lose body condition and liveweight, with cows that are more energy deficient tending to lose condition and weight at a faster rate.

- 20 It is important that the mineral and 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.

- Ruminants rely almost exclusively on gluconeogenesis in the liver to meet their glucose requirements, since unlike in monogastric mammals, little glucose is absorbed directly from the digestive tract. Feed intake is diminished around calving and insufficient propionate, the major glucogenic precursor formed in the rumen, is available. Catabolism of amino acids from the diet or from skeletal muscle also contributes significantly to glucose synthesis.

- 25 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. Some workers suggest that in early lactation (Bell and references therein-see above) mammary uptake of NEFAs accounts for some milk fat synthesis. 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. In non-ruminant
- 30 mammals it is thought that entry of NEFAs into the mitochondria is controlled by the enzyme carnitine palmitoyltransferase (CPT-1) however, some studies have shown that in ruminants there is little change in activity of CPT-1 during the transition period (Drackley-see above) 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 can lead to prolonged recovery for other disorders, increased incidence of health problems, and development of "downer cows" that die.

5 Thus, fatty liver is a metabolic disease of ruminants, particularly high producing dairy cows, in the transition period that negatively impacts disease resistance (abomasal displacement, lameness), immune function (mastitis, metritis), reproductive performance (oestrus, calving interval, foetal viability, ovarian cysts, metritis, retained placenta), and milk production (peak milk yield, 305 day milk yield). Fatty liver has largely developed by the day after parturition and precedes an induced
10 (secondary) ketosis. It usually results from increased esterification of NEFA absorbed from blood 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.

In humans, chronic administration of stimulators of PPAR alpha (peroxisome proliferator
15 activated receptor alpha) activity can provide therapeutic benefits for the treatment of dyslipidemia, coronary artery disease, and certain hereditary enzyme deficiencies (P. T. Ines, P. Gervais, B. Staels, *Current Opinion Lipidology*, 1999, 10, 2, 151). However, many biological, metabolic and physiological pathways differ between monogastric mammals and ruminants. One typical and important example in the context of this application is the energy metabolism, since microbes in the rumen almost
20 exclusively digest carbohydrates in the food. The main sources for carbohydrates in cows are therefore volatile fatty acids that are re-synthesised to glucose in the liver.

The PPAR alpha gene has also 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,
25 364, 361).

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
30 optimise the energy balance in transition 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.

There is a general need for a safe, effective treatment of negative energy balance in ruminants. In particular, there is a need for a treatment for ruminants such as sheep and cattle, more
35 particularly for periparturient sheep and cattle, especially for periparturient dairy cows.

More particularly, there is a need for a safe, effective treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, which include 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:-

5 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 compound of formula I, for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants. In particular, we have discovered a novel use of a compound of formula I, for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants.

10 One aspect of the invention is the use of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants.

15 Another aspect of the invention is a method of palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants, which comprises administration to a ruminant of an effective amount of a compound of formula I, an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug.

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

20 US Provisional Patent Application Number (US) 60/574171, unpublished at the priority date of the present invention, which was published with International Patent Application Publication Number (WO) 04/048334, describes PPAR activators which are described to be useful in various disorders including cardiovascular and metabolic disorders.

25 US Provisional Patent Application Number (US) 60/574136, which shares the priority date of the present invention, discloses the use of PPAR agonists in raising glucose serum levels in ruminants.

Description of the drawings

Figure 1 shows bovine liver triglyceride content after parturition, and after administration of a compound of formula I.

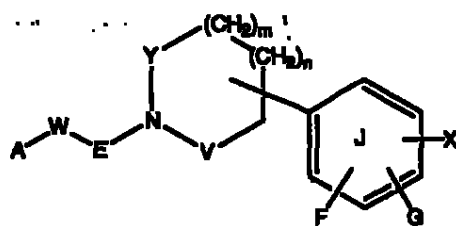
30 Figure 2 shows bovine serum NEFA levels after parturition, and after administration of a compound of formula I.

Figure 3 describes the average daily milk yield compared to placebo in one hundred twenty four pregnant, non-lactating cows treated by a PPAR agonist.

35 Figure 4 describes the weekly mean protein yield compared to placebo in one hundred twenty four pregnant, non-lactating cows treated by a PPAR agonist.

Summary of the invention

As a first aspect, the present invention provides the use of a compound of formula I, as described in US 60/574171 and WO04/048334:



5 isomers thereof, prodrugs of said compounds or isomers, or pharmaceutically acceptable salts of said compounds, isomers or prodrugs;

wherein m and n are each independently one or two;

V and Y are each independently a) methylene, or b) carbonyl;

F and G are each independently a) hydrogen, b) halo, c) (C₁-C₄)alkyl optionally substituted
10 with one to nine fluoro, d) (C₃-C₆)cycloalkyl, e) hydroxy, f) (C₁-C₄)alkoxy or g) (C₁-C₄)alkylthio;

X is a) -Z or b) -B-C(R¹R²)-Z;

B is a) oxy, b) thio, c) sulfinyl, d) sulfonyl, e) methylene, or f) -N(H)-;

Z is a) -C(O)OH, b) -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, c) -C(O)O-(C₃-C₆)alkyl-aryl, d) -C(O)-NH₂, e)
15 hydroxyaminocarbonyl, f) tetrazolyl, g) tetrazolylaminocarbonyl, h) 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, i) 3-oxisoxazolidin-4-yl-aminocarbonyl, j) -C(O)N(H)SO₂R⁴, or k) -NHSO₂R⁴; wherein R⁴ is a) (C₁-C₄)alkyl, b) amino or c) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, wherein the (C₁-C₄)alkyl substituents in R⁴ are optionally independently substituted with one to nine fluoro;

R¹ is a) H, b) (C₁-C₄)alkyl, or c) (C₃-C₆)cycloalkyl;

R² is a) H, b) (C₃-C₆)cycloalkyl or c) a fully or partially saturated or fully unsaturated one to four
20 membered straight or branched carbon chain; wherein the carbon(s) in the carbon chain may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen and sulfur; and wherein the sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo;

wherein the carbon(s) in the carbon chain in R² is optionally independently substituted as follows: a) the carbon(s) is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, b) the
25 carbon(s) is optionally mono-substituted with hydroxy or (C₁-C₄)alkoxy, and c) the carbon(s) is optionally mono-substituted with oxo; and

wherein the carbon(s) in the carbon chain in R² is optionally mono-substituted with Q;

wherein Q is a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or
30 is a bicyclic ring consisting of two fused partially or fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently; wherein the bicyclic ring optionally has one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein the Q ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) (C₃-C₆)alkenyl, c) (C₁-C₆)alkyl, d) hydroxy, e) (C₁-C₆)alkoxy, f) (C₁-C₄)alkylthio, g) amino, h) nitro, i) cyano,
35 j) oxo, k) carboxy, l) (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, or m) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the

(C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy substituents on the Q ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₆)alkoxy, d) (C₁-C₄)alkylthio, e) amino, f) nitro, g) cyano, h) oxo, i) carboxy, j) (C₁-C₆)alkylloxycarbonyl, or k) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the (C₁-C₆)alkyl substituent is on the Q ring is also optionally substituted with one to nine fluoro;

or wherein R¹ and R² are linked together to form a three to six membered fully saturated carbocyclic ring, optionally having one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen to form a heterocyclic ring;

E is a) carbonyl, b) sulfonyl, or c) methylene;

W is a) a bond, b) carbonyl, c) -N(H)-, d) -N((C₁-C₆)alkyl)-, e) (C₂-C₆)alkenyl, f) oxy, g) -(C₁-C₆)alkyl-O-, h) -NH-(C₁-C₆)alkyl-, or i) -(C₁-C₆)alkyl-; wherein the (C₁-C₆)alkyl and the (C₂-C₆)alkenyl groups in W may optionally be mono- or di-substituted independently with a) oxo, b) halo, c) (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, d) (C₁-C₆)alkyl, e) (C₂-C₆)alkenyl, f) (C₂-C₇)cycloalkyl, g) hydroxy, h) (C₁-C₆)alkoxy, i) (C₁-C₄)alkylthio, j) amino, k) cyano, l) nitro, m) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, or n) -NH-(C₁-C₆)alkylamino;

or wherein W is CR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are linked together to form a three to six membered fully saturated carbocyclic ring;

A is a) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, b) (C₂-C₆)alkanoylamino, c) (C₁-C₆)alkoxy, d) a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or e) a bicyclic ring consisting of two fused partially or fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently; wherein the bicyclic ring optionally has one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and

wherein the A ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) oxo, b) carboxy, c) halo, d) (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, e) (C₁-C₆)alkyl, f) (C₂-C₆)alkenyl, g) (C₂-C₇)cycloalkyl, h) (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, i) hydroxy, j) (C₁-C₆)alkoxy, k) (C₁-C₄)alkylthio, l) (C₁-C₄)alkylsulfonyl, m) amino, n) cyano, o) nitro, or p) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy substituents on the A ring are also optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with one to nine fluoro, d) (C₂-C₇)cycloalkyl, e) (C₁-C₆)alkoxy, f) amino, or g) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino;

or wherein the A ring is optionally mono-substituted with a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring, optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; also wherein this three to eight membered ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with one to nine fluoro, d) (C₂-C₇)cycloalkyl, e) (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to nine fluoro, f) amino, g) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, or h) (C₁-C₄)alkylthio;

provided that

1) when V and Y are each methylene and m and n are each one forming a six-membered piperidinyl ring, this ring is substituted by the phenyl ring (designated as J) at other than the 4-position;

2) when E is carbonyl, W is a bond and X is $-B-C(R^1R^2)-Z$ wherein R^1 and R^2 are each hydrogen; B is $-O-$ or $-N(H)-$, and Z is $-C(O)OH$ or $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$, then one of F or G must be a) $-(C_1-C_4)alkyl$, b) $(C_3-C_6)cycloalkyl$, c) $(C_1-C_4)alkoxy$ or d) $(C_1-C_4)alkylthio$,
 In the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative
 5 energy balance in ruminants.

More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I with the further proviso that:

3) when E is carbonyl, W is a bond, X is $-Z$, and Z is $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$, $-C(O)NH_2$, then one of F or G must be a) $-(C_1-C_4)alkyl$, b) $(C_3-C_6)cycloalkyl$, c) $(C_1-C_4)alkoxy$ or d) $(C_1-C_4)alkylthio$.

More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I wherein V and Y are each methylene; or wherein one of V and Y is carbonyl and the other is methylene.

More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I wherein
 15 E is carbonyl;

W is a) a bond, b) oxy, c) $-N(H)-$, d) $-N(H)-(C_1-C_4)alkyl-$, e) $-(C_1-C_4)alkyl-$, f) $-(C_1-C_4)alkyl-O-$ or g) $-CR^7R^8-$ wherein R^7 and R^8 are linked together to form a three-membered fully saturated carbocyclic ring; and

A is a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally
 20 having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein the A ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) oxo, b) carboxy, c) halo, d) $(C_1-C_6)alkoxycarbonyl$, e) $(C_1-C_6)alkyl$, f) $(C_2-C_6)alkenyl$, g) $(C_3-C_7)cycloalkyl$, h) $(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$, i) hydroxy, j) $(C_1-C_6)alkoxy$, k) $(C_1-C_6)alkylthio$, l) $(C_1-C_6)alkylsulfonyl$, m) amino, n) cyano, o) nitro, or p) mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_6)alkylamino$; wherein the $(C_1-C_6)alkyl$ and $(C_1-C_6)alkoxy$ substituents on the A ring are also optionally mono-, di- or tri-substituted independently with
 25 a) halo, b) hydroxy, c) $(C_1-C_6)alkyl$ optionally substituted with one to nine fluoro, d) $(C_3-C_7)cycloalkyl$, e) $(C_1-C_6)alkoxy$, f) amino, or g) mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_6)alkylamino$;

or wherein the A ring is optionally mono-substituted with a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring, optionally having one to four heteroatoms selected
 30 independently from oxygen, sulfur and nitrogen; also wherein this three to eight membered ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) $(C_1-C_6)alkyl$ optionally substituted with one to nine fluoro, d) $(C_3-C_7)cycloalkyl$, e) $(C_1-C_6)alkoxy$ optionally substituted with one to nine fluoro, f) amino, g) mono-N- or di-N,N- $(C_1-C_6)alkylamino$, or h) $(C_1-C_6)alkylthio$;

More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I wherein
 35 A is a) phenyl optionally independently substituted with one or two 1) $-(C_1-C_6)alkyl$, 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) $-(C_1-C_6)alkoxy$, 5) $(C_3-C_7)cycloalkyl$, 6) halo, 7) $-(C_1-C_6)alkylthio$ or 8) hydroxy; or b) thiazolyl optionally independently substituted with 1) one or two methyl or 2) phenyl optionally independently substituted with one or two a) $-(C_1-C_6)alkyl$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_6)alkoxy$, e) $(C_3-C_7)cycloalkyl$, f) halo, g) $-(C_1-C_6)alkylthio$ or h) hydroxy.

40 More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I

wherein

F and G are each independently a) hydrogen, b) halo, c) (C₁-C₄)alkyl or d) (C₁-C₄)alkoxy;

X is a) -Z or b) -B-C(R¹R²)-Z;

B is a) oxy, b) thio or c) -N(H)-;

5 Z is a) -C(O)OH, b) -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, c) -C(O)NH₂ or d) tetrazolyl;

R¹ is a) hydrogen or b) methyl; and

R² is a) hydrogen or b) a fully or partially saturated or fully unsaturated one to four membered straight or branched carbon chain; wherein the carbon(s) in the carbon chain may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen and sulfur;

10 wherein the carbon(s) in the carbon chain in R² is optionally mono-substituted with Q;

wherein Q is a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen.

More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I wherein

R¹ is a) hydrogen or b) methyl; and

15 R² is a) hydrogen, b) methyl or c) -O-CH₂-phenyl.

More particularly, the present invention provides compounds wherein

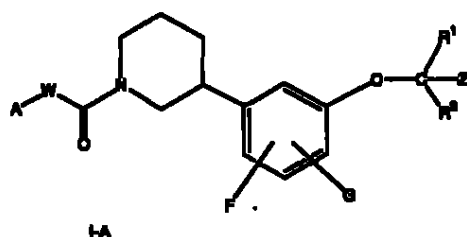
m is one, n is one and V and Y are each methylene to form a piperdinyl ring;

X is -B-C(R¹R²)-Z;

B is oxy; and

20 the phenyl ring (designated as J) is attached at the 3-position of the piperdinyl ring.

In particular, the present invention provides the use of a compound of formula I-A wherein



25 wherein R¹ and R² are each independently a) hydrogen or b) methyl;

F and G are each independently a) hydrogen or b) methyl; and

Z is -C(O)OH.

In particular, the present invention provides the use of such compounds of formula I-A wherein

30 W is a) oxy, b) -N(H)-, c) -N(H)-(C₁-C₄)alkyl-, d) -(C₁-C₄)alkyl- or e) -(C₁-C₄)alkyl-O-; and

A is phenyl optionally substituted with a) -(C₁-C₄)alkyl, b) -CF₃, c) -OCF₃ d) -(C₁-C₄)alkoxy, e) cyclopropyl, f) halo, g) -(C₁-C₄)alkylthio or h) hydroxy.

In particular, the present invention also provides the use of such compounds of formula I-A

wherein

35 W is a bond; and

25
25

A is thiazolyl optionally substituted with a) one or two -methyl; or b) -phenyl optionally substituted with 1) $-(C_1-C_4)alkyl$; 2) $-CF_3$; 3) $-OCF_3$; 4) $-(C_1-C_4)alkoxy$; 5) cyclopropyl; 6) halo or 7) $-(C_1-C_4)alkylthio$.

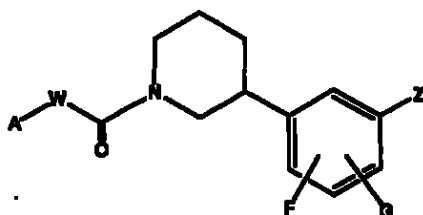
More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I wherein m is one, n is one and V and Y are each methylene to form a piperidinyl ring;

X is $-Z$;

and

the phenyl ring (designated as J) is attached at the 3-position of the piperidinyl ring.

In particular, the present invention provides the use of a compound of formula I-B



I-B

wherein F and G are each a) hydrogen, b) methyl, c) fluoro or d) methoxy; and

Z is a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$ or c) $-C(O)NH_2$.

More particularly, the present invention provides compounds of formula I-B wherein

W is a) $-(C_1-C_4)alkyl-$ or b) $-(C_1-C_4)alkyl-O-$; and

A is phenyl optionally substituted with a) $-(C_1-C_4)alkyl$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_4)alkoxy$, e) cyclopropyl, f) halo or g) hydroxy.

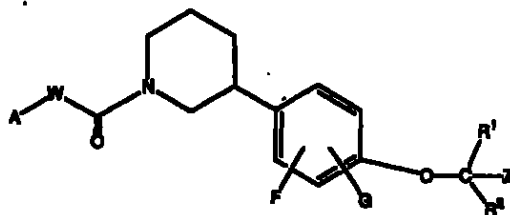
More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I-B

wherein

W is a bond; and

A is thiazolyl optionally substituted with a) one or two -methyl or b) -phenyl optionally substituted with 1) $-(C_1-C_4)alkyl$; 2) $-CF_3$; 3) $-OCF_3$; 4) $-(C_1-C_4)alkoxy$; 5) cyclopropyl or 6) halo.

In particular, the present invention provides the use of compounds of formula I-C



I-C

wherein R^1 and R^2 are each independently a) hydrogen or b) methyl;

F and G are each independently a) hydrogen or b) methyl; and

Z is $-C(O)OH$.

More particularly, the present invention provides the use of a compound of formula I-C wherein

W is a) oxy, b) $-N(H)-$, c) $-N(H)-(C_1-C_4)alkyl$, d) $-(C_1-C_4)alkyl-$ or e) $-(C_1-C_4)alkyl-O-$; and

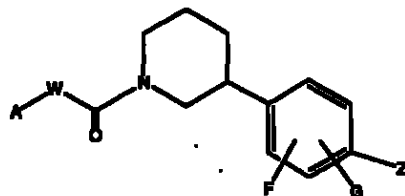
A is phenyl optionally substituted with a) $-(C_1-C_4)alkyl$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_4)alkoxy$, e) cyclopropyl, f) halo, g) $-(C_1-C_4)alkylthio$ or h) hydroxy.

More particularly, the present invention also provides the use of compound of formula I-C wherein

5 W is a bond; and

A is thiazolyl optionally substituted with a) one or two -methyl or b) -phenyl optionally substituted with 1) $-(C_1-C_4)alkyl$, 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) $-(C_1-C_4)alkoxy$, 5) cyclopropyl, 6) halo or 7) $-(C_1-C_4)alkylthio$.

In particular, the present invention provides the use of a compound of formula I-D



I-D

10 wherein F and G are each independently a) hydrogen, b) methyl, c) fluoro or d) methoxy; and Z is a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O-(C_1-C_4)alkyl$ or c) $-C(O)NH_2$.

More particularly, the present invention provides the use of such compounds of formula I-D wherein

W is a) $-(C_1-C_4)alkyl$ or b) $-(C_1-C_4)alkyl-O$; and

15 A is phenyl optionally substituted with a) $-(C_1-C_4)alkyl$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_4)alkoxy$, e) cyclopropyl, f) halo, g) $-(C_1-C_4)alkylthio$ or h) hydroxy.

More particularly, the present invention also provides the use of such compounds of formula I-D wherein

W is a bond; and

20 A is a) thiazolyl optionally substituted with 1) one or two -methyl or 2) -phenyl optionally substituted with 1) $-(C_1-C_4)alkyl$, 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) $-(C_1-C_4)alkoxy$, 5) cyclopropyl, 6) halo or 7) $-(C_1-C_4)alkylthio$.

25 More particularly, the present invention provides the use of compounds of formula I as recited as examples in the experimental section hereinafter.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants.

30 Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants, wherein the excessive accumulation of triglycerides in liver tissue is prevented or alleviated, and/or the excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum is prevented or alleviated.

35 Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with

25

27

negative energy balance in ruminants, wherein the excessive accumulation of triglycerides in liver tissue is prevented or alleviated and/or the excessive elevation of non-esterified fatty acid levels in serum is prevented or alleviated.

Preferably, the ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, as mentioned in the aspects of the invention herein, includes one or more diseases selected independently 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, lameness, subacute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress e.g. heat, poor housing, overcrowding, shipping, dominance or illness. The invention also provides the ability to modify standard dairy cow diet whilst maintaining adequate energy balance.

Even more preferably, the ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, as mentioned in the aspects of the invention herein, includes one or more diseases selected from fatty liver syndrome, primary ketosis, downer cow syndrome, (endo-)metritis and low fertility.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the improvement of fertility, including decreased return to service rates, normal oestrous cycling, improved conception rates, and improved foetal viability.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the management of effective homeostasis to accommodate parturition and lactogenesis.

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

In one aspect of the invention, the compound of formula I is administered during the period from 30 days prepartum to 70 days postpartum.

In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered prepartum and, optionally, also at parturition.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula I is administered postpartum.

In yet another aspect of the invention, the compound of formula I is administered at parturition.

More preferably, the compound of formula I is administered during the period from 3 weeks prepartum to 3 weeks postpartum.

In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered up to three times during the first seven days postpartum.

Preferably, the compound of formula I is administered once during the first 24 hours postpartum.

In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered prepartum and up to four times postpartum.

In another aspect of the invention, the compound of formula I is administered at parturition and then up to four times postpartum.

26
28
Another aspect of the invention is the use of the compound of formula I in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants, 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.

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

Preferably, the ruminant is a cow or sheep.

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.

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 another aspect of the invention, the increase in ruminant milk quality and/or milk yield is obtained after administration of a compound of formula I to a healthy ruminant.

In another aspect of the invention, there is provided a compound of formula I, for use in veterinary medicine.

In a preferred aspect of the invention, there is provided a compound of formula I, for use in the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants.

In an even more preferred aspect of the invention, there is provided a compound of formula I, for use in the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants, 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 , lameness, subacute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress e.g. heat, poor housing, overcrowding, shipping, dominance or illness.

In another aspect of the invention, there is provided a compound of formula I for use in the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants, and for increasing ruminant milk quantity and/or quality.

In another aspect of the invention, there is provided a kit for the curative, prophylactic or palliative treatment of negative energy balance in ruminants, comprising:

- a) a compound of formula I, and
- b) optionally, one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents, and
- c) packaging for containing a) and optionally b)

Preferably, the kit is for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant diseases associated with negative energy balance in ruminants.

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

28
29

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

Even more preferably, the kit further comprises instructions for the curative, prophylactic or palliative treatment of the negative energy balance or ruminant diseases associated with negative energy balance in ruminants.

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.

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

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

"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.

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.

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

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

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

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.

"Periparturient" means the period from the beginning of the prepartum period, to the end of the postpartum 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.

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.

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.

The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which following administration release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form). Exemplary prodrugs upon cleavage release the corresponding free acid, and such hydrolyzable ester-forming residues of the Formula I compounds include but are not limited to those having a carboxyl moiety wherein the free hydrogen is replaced by (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₂)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₂)alkyl.

Descriptions of exemplary ring(s) for the generic ring descriptions contained in compounds of formula (I) and descriptions of other terms used in formula (I) and in the process sections, including isotopically labelled compounds, are found in US 60/574171 and in WO04/048334, at pages 37-41, which are incorporated herein by reference.

Detailed description of the invention

In general the compounds used in the present invention can be made by processes including processes analogous to those known in the chemical arts, and as described in US60/574171 and in WO04/048334, at pages 41-57, which are incorporated herein by reference.

Prodrugs of the compounds of formula I can be prepared according to methods analogous to those known to those skilled in the art, and as described in US60/574171 and in WO04/048334, at pages 68-69, which are incorporated herein by reference.

Some of the formula I compounds used in the present invention or intermediates in their syntheses have asymmetric carbon atoms and therefore are enantiomers or diastereomers. Methods of separation of diastomeric and enantiomeric mixtures include those well known to those skilled in the art and are further described in US60/574171 and in WO04/048334, at page 64, which is incorporated herein by reference.

Some of the formula I compounds used in the present invention are acidic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable cation. Some of the formula I compounds used in the present invention are basic and they form a salt with a pharmaceutically acceptable anion. All such salts are within the scope of the present invention and they can be prepared by conventional methods such as combining the acidic and basic entities, usually in a stoichiometric ratio, in either an aqueous, non-

aqueous or partially aqueous medium, as appropriate. The salts are recovered either by filtration, by precipitation with a non-solvent followed by filtration; by evaporation of the solvent; or, in the case of aqueous solutions, by lyophilization, as appropriate. The compounds can be obtained in crystalline form by dissolution in an appropriate solvent(s) such as ethanol, hexanes or water/ethanol mixtures.

Those skilled in the art will recognize that some of the compounds herein can exist in several tautomeric forms. All such tautomeric forms are considered as part of the present invention. For example all enol-keto forms of the compounds of formula I used in the present invention are included in this invention.

In addition, when the formula I compounds used in the present invention form hydrates or solvates they are also within the scope of the present invention.

The formula I compounds for use in the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs are all adapted to therapeutic use as agents that activate peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) activity in ruminants. Thus, it is believed the compounds for use in the present invention, by activating the PPAR receptor, stimulate transcription of key genes involved in fatty acid oxidation. By virtue of their activity, these agents also reduce plasma levels of triglycerides and NEFA's and prevent accumulation of triglycerides in the liver in ruminants.

The utility of the formula I compounds of the present invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs as agents in the treatment of the above described disease/conditions in ruminants is demonstrated by the activity of the compounds of the present invention in the assays described below.

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 (Sterol 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 685 nm emission). Increases in the ratio of 685 nm 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

30
32

induction at room temperature for 16 hr (cells induced at an A_{600} of ~0.6). 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-CP8SH6SLTERHKILHRLLEQEGSPS-NH $_2$, 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 815 nm.

15 Selectivity Measurements

Transient transfections assay using the HepG2 hepatoma cell line.

HepG2 cells were transiently transfected with an expression plasmids 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 100mm dishes at 2.5×10^5 /dish and incubated overnight at 37°C/5% 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 μ g of luciferase reporter (PG5E1b) DNA, 15 μ g of Gal4-PPAR chimeric receptor DNA, and 1.5 μ g of β -gal plasmid DNA were mixed with 1.4ml of opti-MEM in the tube. 25 μ l 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 μ l of media and 50 μ l of compound diluted by media was added. The concentrations of reference agents and test compound added were in the range from 50 μ M to 50 pM. After addition of compounds, the plates were incubated at 37°C for 24 hours. Subsequently cells were washed once with 100 μ l 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 LB96P luminometer. Hep G2-hBeta EC $_{50}$ values ("EC $_{50}\beta$ ") and Hep G2-hAlpha EC $_{50}$ values, ("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.

34
33Negative Energy Balance

To determine negative energy balance, serum concentrations of NEFAs or ketone bodies, or levels of triglycerides in liver tissues, are measured. Higher than 'normal' levels of NEFA's and/or triglycerides and/or ketone bodies are indicators of negative energy balance. Levels considered

NEFA's >800µmol/L in serum.

Triglycerides >10% w/w in liver tissue.

Ketone bodies >1.2 µmol/L in serum.

Determination Of Changes In Blood Non-Esterified Fatty Acid (NEFA) Concentrations And Liver Triglycerides Levels:

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-least" 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	Dosage	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	0.5mg/kg	8	X	X	
T03 Compound	0.5mg/kg	11		X	X

32
34

T04	0.5mg/kg	9		X	
Compound					
Z					

As soon as possible post-calving (~ 30 minutes) the cow was transferred to the freestall barn for the next scheduled milking (6:00 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 Day 8 of the study as compared to controls. In addition, animals in treatment group T03 exhibited significantly lower serum NEFA levels compared to controls at all timepoints. All treatment regimens significantly lowered liver triglyceride levels compared to placebo at all time points measured (Days 5, 10 and 14 postcalving).

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.

Milk content:

Machines to assay for milk protein, fat, or lactose content are commercially available (MilkoScan™ 50, MilkoScan™ 4000, MilkoScan™ 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). 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). There was also a significant beneficial effect on milk quality (increased protein and lactose yield, decreased somatic cell count). Results are shown in the Figure 3 and Figure 4, where COMPOUND represents Compound Z.

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, parasiticides, electrolyte preparations and nutritional supplements, growth promoters, hormones, and metabolic disease treatments, giving an even broader spectrum of veterinary or agricultural utility.

5 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.

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

Antibacterials: Chlorotetracycline, Tylosin, Amoxycillin, Ampicillin, Apramycin, Cefquinome, Cephalixin, Clavulanic acid, Florfenicol, Danofloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin, Framycetin, Procaine penicillin, procaine benzylpenicillin, Benzathine penicillin, sulfadoxine, Trimethoprim,

15 sulphadimidine, baquiloprim, streptomycin, dihydrostreptomycin, sulphamethoxypyridazine, sulphamethoxypyridazine, oxytetracycline, flunixin, flmicosin, cloxacillin, ethyromycin, neomycin, nafcillin, Aureomycin, lineomycin, cefoperazone, cephalonium, oxytetracycline, formosulphathiazole, sulphadiazine and zinc.

Antidiarrhoeals: Hyoscine, Dipyrone, charcoal, attapulgite, kaolin, laphaghula husk,

20 Anti-endotoxins :Flunixin, ketoprofen,

Antifungals : Enilconazole, Natamycin,

Respiratory stimulants: florfenicol,

Corticosteroids: dexamethasone, betamethasone,

Diuretics: frusemide,

25 Parasiticides -- amitraz, deltamethrin, moxidectin, doramectin, alpha cypermethrin, fenvalerate, eprinomectin, permethrin, ivermectin, abamectin, ricobendazole, levamisole, febantel, tricloabendazole, fenbendazole, albendazole, netobimmin, odenazole, oxyclozanide, nitroxyfl, morantel,

Electrolyte preparations and nutritional supplements: dextrose, lactose, propylene glycol, whey, glucose, glycine, calcium, cobalt, copper, iodine, iron, magnesium, manganese, phosphorous,

30 selenium, zinc, Biotin, vitamin B₁₂, Vitamin E, and other vitamins,

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

Hormones: chorionic gonadotrophin, serum gonadotrophin, atropine, melatonin, oxytocin, dinoprost, cloprostenol, etiproston, luproctiol, busserelin, oestradiol, progesterone, and bovine somatotrophin,

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

35 magnesium sulphate,

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.

40 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*, *Telichomyces* A2; yeasts; glucocorticoids; glucose precursors e.g. glucagon; propylene glycol, propionic acid, propyl esters, propyl alcohol, lactose, 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-ketolsoxoproate; vitamin D; calcium and magnesium salts; miscellaneous branded treatments: Reassure, Rally, MEGALAC, Fermenten, Rumenal or bolus; and miscellaneous antiinflammatory agents: prednisolone; antibiotic ionophores e.g. nigericin, tetraneal; antibiotics: cefamezin and metronidazole.

As a preferred feature of the present invention, alpha amylase and alpha glucosidase inhibitors e.g. acarbose, may be combined with a PPAR agonist compound described herein, particularly an exemplified or preferred compound, for use according to the present invention.

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.

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).

With respect to their use in ruminants, the compounds may be administered alone or in a formulation appropriate to the specific use envisaged. The routes and methods of administration of formulations for use according to the present invention, which were described in full in the priority filing for the present application, are also published in US 60/574171 and in WO04/048334, at pages 94-97, which are incorporated herein by reference.

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.

35
37

Thus the kit of the invention comprises two or more separate pharmaceutical compositions, at least one of which contains a compound of formula (I) 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.

20 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	0-75
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

Or

Formulation 2: Solution for parenteral administration

25 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

26

38

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

5

Formulation 4: Solution for subcutaneous administration

Solution of active ingredient will be prepared as follows:

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

Formulation 5: Gelatin Capsules

10

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

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:

37
39**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 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.

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
Benzolic 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 color are diluted with some of the water and added, with stirring. Sufficient water is then added to produce the required volume.

GENERAL EXPERIMENTAL PROCEDURES

For the sake of brevity, the preparation of the Preparations and Examples given below, which were described in full in the priority filing for the present application, are also published in US 60/574171 and in WO04/048334. All the experimental details are incorporated herein by reference.

Preparation 1: 3-(3-Methoxyphenyl)-1H-piperidine

Preparation 2: 2-methyl-2-(3-piperidin-3-yl-phenoxy)-propionic acid alkyl esters

Preparation 3 Resolution of 2-methyl-2-(3-piperidin-3-yl-phenoxy)-propionic acid alkyl esters

28
40

- 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
- 5 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 acid
- 10 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
- 15 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 acid
- 20 acid
- Example 1-15 : 2-{3-[1-Isobutyl-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
- 25 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
- 30 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
- acid
- Example 1-26 : 2-Methyl-2-{3-[1-(3-piperidin-1-yl-propionyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid
- Example 1-27 : 2-Methyl-2-{3-[1-(3-methyl-butyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy}-propionic acid
- 35 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
- 40 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
- 5 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-trifluoromethoxy-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- Example 1-37 : 2-Methyl-2-(3-{1-(piperidin-1-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35 Example 1-55 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-(naphthalen-2-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 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
- 40 Example 1-58 : (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid

- 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
- 5 Example 1-62 : 2-Methyl-2-(4-{1-(pyridin-2-yl-acetyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 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
- 10 Example 2-1 : 2-(3-{1-[2-(4-isopropyl-phenoxy)-2-methyl-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid
- 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
- 15 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
- 20 Example 2-6 : (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 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-toloxycetyl-piperidin-3-yl)-phenoxy]-propionic acid
- 25 Example 2-10 : 2-Methyl-2-(3-{1-[(3-trifluoromethyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 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
- 30 Example 3-1 : 2-Methyl-2-(3-{1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid
- 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
- 35 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

- 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
- 5 Example 5: 3-[3-(1-carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester
- 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
- 10 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
- 15 Example 5-5: (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-ethyl-benzyl ester
- 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
- 20 Example 5-8: (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester
- 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
- 25 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
- 30 Example 6: 3-[3-(1-carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester
- 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
- 35 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
- 40

A2

44

- 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
- 5 Example 8: 2-methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid
- Examples 8-1 to 8-6 were prepared from analogous starting materials using methods analogous to those described in Example 8.
- Example 8-1: 2-[3-[1-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
- 35 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)-proplonyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- Example 9-12: 5-[1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-proplonyl]-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
- 40 Example 9-15: (S)-2-Methyl-5-[1-(4-trifluoromethyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-benzoic acid

A3
45

- 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
- 5 Example 9-19: 2-Methyl-4-[1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acryloyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- 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
- 10 Example 9-22: 4-[1-(4-isopropyl-benzoyl)-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- 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
- 15 Example 9-27: 4-[1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl]-2-methyl-benzoic acid
- 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
- 20 Example 9-30: 2-Fluoro-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-benzoic acid
- 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
- 25 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
- 30 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.
- 35 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
- 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]-piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester

5 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

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

10 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-

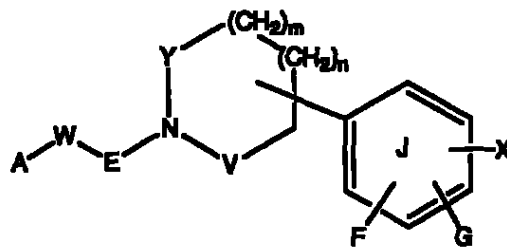
Example 13: C,C,C-Trifluoro-N-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide

15 Example 13-1: [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

CLAIMS

1. The use of a compound of formula I:



- an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug;
- wherein m and n are each independently one or two;
- V and Y are each independently a) methylene, or b) carbonyl;
- F and G are each independently a) hydrogen, b) halo, c) (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with one to nine fluoro, d) (C₃-C₆)cycloalkyl, e) hydroxy, f) (C₁-C₄)alkoxy or g) (C₁-C₄)alkylthio;
- X is a) -Z or b) -B-C(R¹R²)-Z;
- B is a) oxy, b) thio, c) sulfinyl, d) sulfonyl, e) methylene, or f) -N(H)-;
- Z is a) -C(O)OH, b) -C(O)O-(C₁-C₄)alkyl, c) -C(O)O-(C₃-C₆)alkyl-aryl, d) -C(O)-NH₂, e) hydroxyaminocarbonyl, f) tetrazolyl, g) tetrazolylaminocarbonyl, h) 4,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-yl, i) 3-oxoisoaxazolidin-4-yl-aminocarbonyl, j) -C(O)N(H)SO₂R⁴, or k) -NHSO₂R⁴; wherein R⁴ is a) (C₁-C₆)alkyl, b) amino or c) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, wherein the (C₁-C₆)alkyl substituents in R⁴ are optionally independently substituted with one to nine fluoro;
- R¹ is a) H, b) (C₁-C₄)alkyl, or c) (C₃-C₆)cycloalkyl;
- R² is a) H, b) (C₃-C₆)cycloalkyl or c) a fully or partially saturated or fully unsaturated one to four membered straight or branched carbon chain; wherein the carbon(s) in the carbon chain may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen and sulfur; and wherein the sulfur is optionally mono- or di-substituted with oxo;
- wherein the carbon(s) in the carbon chain in R² is optionally independently substituted as follows: a) the carbon(s) is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, b) the carbon(s) is optionally mono-substituted with hydroxy or (C₁-C₄)alkoxy, and c) the carbon(s) is optionally mono-substituted with oxo; and
- wherein the carbon(s) in the carbon chain in R² is optionally mono-substituted with Q;
- wherein Q is a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or is a bicyclic ring consisting of two fused partially or fully saturated or fully unsaturated three to six

46

48

membered rings; taken independently; wherein the bicyclic ring optionally has one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein the Q ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) (C₂-C₆)alkenyl, c) (C₁-C₆) alkyl, d) hydroxy, e) (C₁-C₆)alkoxy, f) (C₁-C₆)alkylthio, g) amino, h) nitro, i) cyano, j) oxo, k) carboxy, l) (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, or m) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy substituents on the Q ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₆)alkoxy, d) (C₁-C₆)alkylthio, e) amino, f) nitro, g) cyano, h) oxo, i) carboxy, j) (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, or k) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the (C₁-C₆)alkyl substituent is on the Q ring is also optionally substituted with one to nine

fluoro;

or wherein R¹ and R² are linked together to form a three to six membered fully saturated carbocyclic ring, optionally having one heteroatom selected from oxygen, sulfur and nitrogen to form a heterocyclic ring;

E is a) carbonyl, b) sulfonyl, or c) methylene;

W is a) a bond, b) carbonyl, c) -N(H)-, d) -N((C₁-C₆)alkyl)-, e) (C₂-C₆)alkenyl, f) oxy, g) -(C₁-C₆)alkyl-O-, h) -NH-(C₁-C₆)alkyl-, or i) -(C₁-C₆)alkyl-; wherein the (C₁-C₆)alkyl and the (C₂-C₆)alkenyl groups in W may optionally be mono- or di-substituted independently with a) oxo, b) halo, c) (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, d) (C₁-C₆)alkyl, e) (C₂-C₆)alkenyl, f) (C₂-C₇)cycloalkyl, g) hydroxy, h) (C₁-C₆)alkoxy, i) (C₁-C₆)alkylthio, j) amino, k) cyano, l) nitro, m) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, or n) -NH-(C₁-C₆)alkylamino;

or wherein W is CR⁷R⁸ wherein R⁷ and R⁸ are linked together to form a three to six membered fully saturated carbocyclic ring;

A is a) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, b) (C₂-C₆)alkanoylamino, c) (C₁-C₆)alkoxy, d) a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or e) a bicyclic ring consisting of two fused partially or fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently; wherein the bicyclic ring optionally has one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; and

wherein the A ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) oxo, b) carboxy, c) halo, d) (C₁-C₆)alkyloxycarbonyl, e) (C₁-C₆)alkyl, f) (C₂-C₆)alkenyl, g) (C₂-C₇)cycloalkyl, h) (C₂-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, i) hydroxy, j) (C₁-C₆)alkoxy, k) (C₁-C₆)alkylthio, l) (C₁-C₆)alkylsulfonyl, m) amino, n) cyano, o) nitro, or p) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy substituents on the A ring are also optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to nine fluoro, d) (C₂-C₆)cycloalkyl, e) (C₁-C₆)alkoxy, f) amino, or g) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino;

or wherein the A ring is optionally mono-substituted with a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring, optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; also wherein this three to eight membered ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₆)alkyl optionally

47
49

substituted with one to nine fluoro; d) (C₃-C₇)cycloalkyl, e) (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to nine fluoro; f) amino; g) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, or h) (C₁-C₄)alkylthio;

provided that:

1) when V and Y are each methylene and m and n are each one forming a six-membered piperidiny ring, this ring is substituted by the phenyl ring (designated as J) at other than the 4-position;

2) when E is carbonyl, W is a bond and X is -B-C(R¹R²)-Z wherein R¹ and R² are each hydrogen, B is -O- or -N(H)-, and Z is -C(O)OH or -C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, then one of F or G must be a) -(C₁-C₆)alkyl, b) (C₃-C₆)cycloalkyl, c) (C₁-C₆)alkoxy or d) (C₁-C₄)alkylthio,

in the manufacture of a medicament for the palliative, prophylactic or curative treatment of negative energy balance in ruminants.

2. The use according to claim 1, further provided that:

when E is carbonyl, W is a bond, X is -Z, and Z is -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyl, -C(O)NH₂, then one of F or G must be a) -(C₁-C₆)alkyl, b) (C₃-C₆)cycloalkyl, c) (C₁-C₆)alkoxy or d) (C₁-C₄)alkylthio.

3. The use according to claim 1, wherein:

V and Y are each methylene or one of V and Y is carbonyl and the other is methylene;

E is carbonyl;

W is a) a bond, b) oxy, c) -N(H)-, d) -N(H)-(C₁-C₆)alkyl-, e) -(C₁-C₆)alkyl-, f) -(C₁-C₆)alkyl-O- or g) -CR⁷R⁸- wherein R⁷ and R⁸ are linked together to form a three-membered fully saturated carbocyclic ring; and

A is a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

wherein the A ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) oxo, b) carboxy, c) halo, d) (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, e) (C₁-C₆)alkyl, f) (C₂-C₆)alkenyl, g) (C₃-C₇)cycloalkyl, h) (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl, i) hydroxy, j) (C₁-C₆)alkoxy, k) (C₁-C₆)alkylthio, l) (C₁-C₆)alkylsulfonyl, m) amino, n) cyano, o) nitro, or p) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; wherein the (C₁-C₆)alkyl and (C₁-C₆)alkoxy substituents on the A ring are also optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to nine fluoro, d) (C₃-C₆)cycloalkyl, e) (C₁-C₆)alkoxy, f) amino, or g) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino;

or wherein the A ring is optionally mono-substituted with a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring, optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen; also wherein this three to eight membered ring is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with a) halo, b) hydroxy, c) (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to nine fluoro, d) (C₃-C₇)cycloalkyl, e) (C₁-C₆)alkoxy optionally substituted with one to nine fluoro, f) amino, g) mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, or h) (C₁-C₄)alkylthio;

4. The use according to claims 1 or 3, wherein:

A is a) phenyl optionally independently substituted with one or two 1) -(C₁-C₆)alkyl, 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -(C₁-C₆)alkoxy, 5) (C₃-C₇)cycloalkyl, 6) halo 7) -(C₁-C₆)alkylthio or 8) hydroxy; or b) thiazolyl optionally

independently substituted with 1) one or two methyl or 2) phenyl optionally independently substituted with one or two a) $-(C_1-C_6)alkyl$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_6)alkoxy$, e) $(C_3-C_7)cycloalkyl$, f) halo, g) $-(C_1-C_6)alkylthio$ or h) hydroxy;

F and G are each independently a) hydrogen, b) halo, c) $(C_1-C_6)alkyl$ or d) $(C_1-C_6)alkoxy$;

5 X is a) $-Z$ or b) $-B-C(R^1R^2)-Z$;

B is a) oxy, b) thio or c) $-N(H)-$;

Z is a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O-(C_1-C_6)alkyl$, c) $-C(O)NH_2$ or d) tetrazolyl;

R^1 is a) hydrogen or b) methyl; and

10 R^2 is a) hydrogen or b) a fully or partially saturated or fully unsaturated one to four membered straight or branched carbon chain; wherein the carbon(s) in the carbon chain may optionally be replaced with one or two heteroatoms selected independently from oxygen and sulfur; wherein the carbon(s) in the carbon chain in R^2 is optionally mono-substituted with Q; wherein Q is a partially or fully saturated or fully unsaturated three to eight membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen.

15

5. The use according to any one of claims 1, 3 or 4, wherein:

R^1 is a) hydrogen or b) methyl;

R^2 is a) hydrogen, b) methyl or c) $-O-CH_2$ -phenyl;

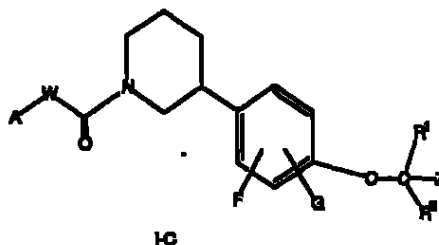
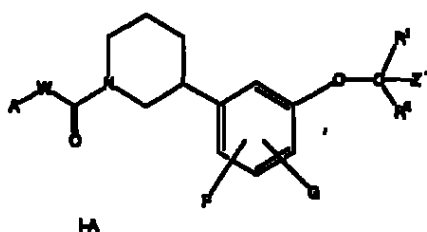
m is one, n is one and V and Y are each methylene to form a piperidyl ring;

20 X is $-B-C(R^1R^2)-Z$;

B is oxy; and

the phenyl ring (designated as J) is attached at the 3-position of the piperidyl ring.

6. The use according to any one of claims 1, 3, 4 or 5, wherein the compound of formula I is of
25 formula I-A or formula I-C:



30 wherein R^1 and R^2 are each independently a) hydrogen or b) methyl;
F and G are each independently a) hydrogen or b) methyl; and
Z is $-C(O)OH$.

7. The use according to any one of claims 1 or 3 to 6, wherein:

49
51

W is a) oxy, b) $-N(H)-$, c) $-N(H)-(C_1-C_4\text{alkyl})-$, d) $-(C_1-C_4\text{alkyl})-$ or e) $-(C_1-C_4\text{alkyl})O-$; and A is phenyl optionally substituted with a) $-(C_1-C_4\text{alkyl})$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_4\text{alkoxy})$, e) cyclopropyl, f) halo, g) $-(C_1-C_4\text{alkylthio})$ or h) hydroxy; or

W is a bond; and A is thiazolyl optionally substituted with a) one or two -methyl, or b) -phenyl optionally substituted with 1) $-(C_1-C_4\text{alkyl})$, 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) $-(C_1-C_4\text{alkoxy})$, 5) cyclopropyl, 6) halo or 7) $-(C_1-C_4\text{alkylthio})$.

8. The use according to any one of claims 1, 3 or 4, wherein:

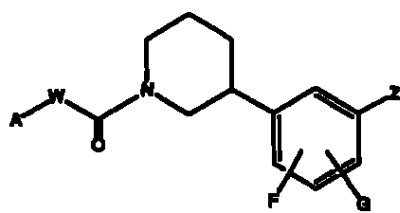
m is one, n is one and V and Y are each methylene to form a piperidinyl ring;

X is $-Z$;

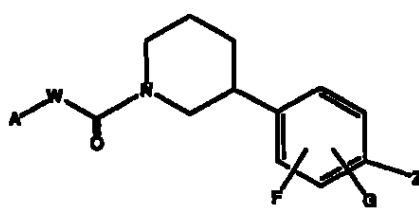
and

the phenyl ring (designated as J) is attached at the 3-position of the piperidinyl ring.

9. The use according to claim 8 of a compound of claim 8 of the formula I-B or formula I-D



I-B



I-D

wherein F and G are each a) hydrogen, b) methyl, c) fluoro or d) methoxy; and

Z is a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O-(C_1-C_4\text{alkyl})$ or c) $-C(O)NH_2$.

10. The use according to claim 9 wherein

W is a) $-(C_1-C_4\text{alkyl})-$ or b) $-(C_1-C_4\text{alkyl})O-$; and A is phenyl optionally substituted with a) $-(C_1-C_4\text{alkyl})$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-(C_1-C_4\text{alkoxy})$, e) cyclopropyl, f) halo, g) $-(C_1-C_4\text{alkylthio})$, or h) hydroxy; or

W is a bond; and A is a) thiazolyl optionally substituted with 1) one or two -methyl or 2) -phenyl optionally substituted with i) $-(C_1-C_4\text{alkyl})$, ii) $-CF_3$, iii) $-OCF_3$, iv) $-(C_1-C_4\text{alkoxy})$, v) cyclopropyl or vi) halo; or b) phenyl optionally substituted with 1) $-(C_1-C_4\text{alkyl})$, 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) $-(C_1-C_4\text{alkoxy})$, 5) cyclopropyl, 6) halo, or 7) $-(C_1-C_4\text{alkylthio})$.

11. The use according to any one of claims 1 or 2 to 7 wherein the compound of formula I is selected from:

2-[3-[1-(4-isopropyl-phenylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid;

(S)- 2-[3-[1-(4-isopropyl-phenylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid;

(R)- 2-[3-[1-(4-isopropyl-phenylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid;

2-Methyl-2-[3-[1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid;

(S)-2-Methyl-2-[3-[1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid;

- (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 2-(3-{1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (S)-2-(3-{1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (R)-2-(3-{1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 5 2-(3-{1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (S)-2-(3-{1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (R)-2-(3-{1-[3-(4-isopropyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 2-(3-{1-[(4-isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (S)-2-(3-{1-[(4-isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 10 (R)-2-(3-{1-[(4-isopropyl-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 2-(3-{1-[2-(4-isopropyl-phenoxy)-2-methyl-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (S)-2-(3-{1-[2-(4-isopropyl-phenoxy)-2-methyl-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic
 acid;
 (R)-2-(3-{1-[2-(4-isopropyl-phenoxy)-2-methyl-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic
 15 acid;
 2-Methyl-2-(3-{1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 20 (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenoxy)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 3-(3-{1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-acetic acid;
 (S)-3-(3-{1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-acetic acid;
 (R)-3-(3-{1-[(4-isopropyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-acetic acid;
 25 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester;
 (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester;
 (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester;
 (S)-2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (R)-2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 30 2-(3-{1-[(4-tert-Butyl-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;
 (S)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 (R)-2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 2-Methyl-2-(3-{1-[(4-trifluoromethoxy-phenyl)-acetyl]-piperidin-3-yl}-phenoxy)-propionic acid;
 (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester;
 35 (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester;
 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-benzyl ester;
 (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester;
 (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester;
 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-isopropyl-phenyl ester;
 40 2-(3-{1-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl}-phenoxy)-2-methyl-propionic acid;

- (S)-2-[3-[1-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid;
 (R)-2-[3-[1-(4-isopropyl-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-2-methyl-propionic acid;
 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester;
 (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl
 5 ester;
 (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl
 ester;
 (S)-2-Methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid;
 (R)-2-Methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid;
 10 2-Methyl-2-[3-[1-(4-trifluoromethoxy-benzylcarbamoyl)-piperidin-3-yl]-phenoxy]-propionic acid;
 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-cyclopropyl-benzyl ester;
 (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-cyclopropyl-benzyl ester;
 (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-cyclopropyl-benzyl ester;
 (S)-3-[3-(3-carboxymethoxy-4-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester;
 15 (R)-3-[3-(3-carboxymethoxy-4-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester;
 3-[3-(3-carboxymethoxy-4-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-benzyl ester;
 (S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-
 benzyl ester;
 (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-
 20 benzyl ester;
 3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 4-trifluoromethyl-
 benzyl ester;
 (S)-2-Methyl-2-[3-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-
 phenoxy]-propionic acid;
 25 (R)-2-Methyl-2-[3-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-
 phenoxy]-propionic acid;
 2-Methyl-2-[3-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy]-
 propionic acid;
 (S)-2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-
 30 acetic acid;
 (R)-2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-
 acetic acid;
 (2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-phenoxy)-
 acetic acid;
 35 (S)-2-Methyl-2-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-
 yl]-phenoxy)-propionic acid;
 (R)-2-Methyl-2-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-
 yl]-phenoxy)-propionic acid;
 2-Methyl-2-(2-methyl-5-[1-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazole-5-carbonyl]-piperidin-3-yl]-
 40 phenoxy)-propionic acid;

54

- (R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-trifluoromethyl-benzyl ester;
(S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-trifluoromethyl-benzyl ester;
3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 3-trifluoromethyl-benzyl ester;
(S)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-
5 trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester;
(R)-3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-
trifluoromethyl-phenyl)-ethyl ester; and
3-[3-(1-Carboxy-1-methyl-ethoxy)-4-methyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid 2-(4-trifluoromethyl-
phenyl)-ethyl ester.

10

12. The use according to any one of claims 1 to 11 for the palliative, prophylactic or curative treatment of ruminant disease associated with negative energy balance in ruminants.

13. The use according to claim 12 wherein the ruminant disease associated with negative energy
15 balance in ruminants 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, lameness, subacute rumen acidosis and inadequate nutrient intake associated with stress.

14. The use according to any one of claims 1 to 13 wherein the compound of formula I is administered during the period from 30 days prepartum to 70 days postpartum.

15. The use according to claim 14 wherein the compound of formula I is administered up to three times during the first seven days postpartum.

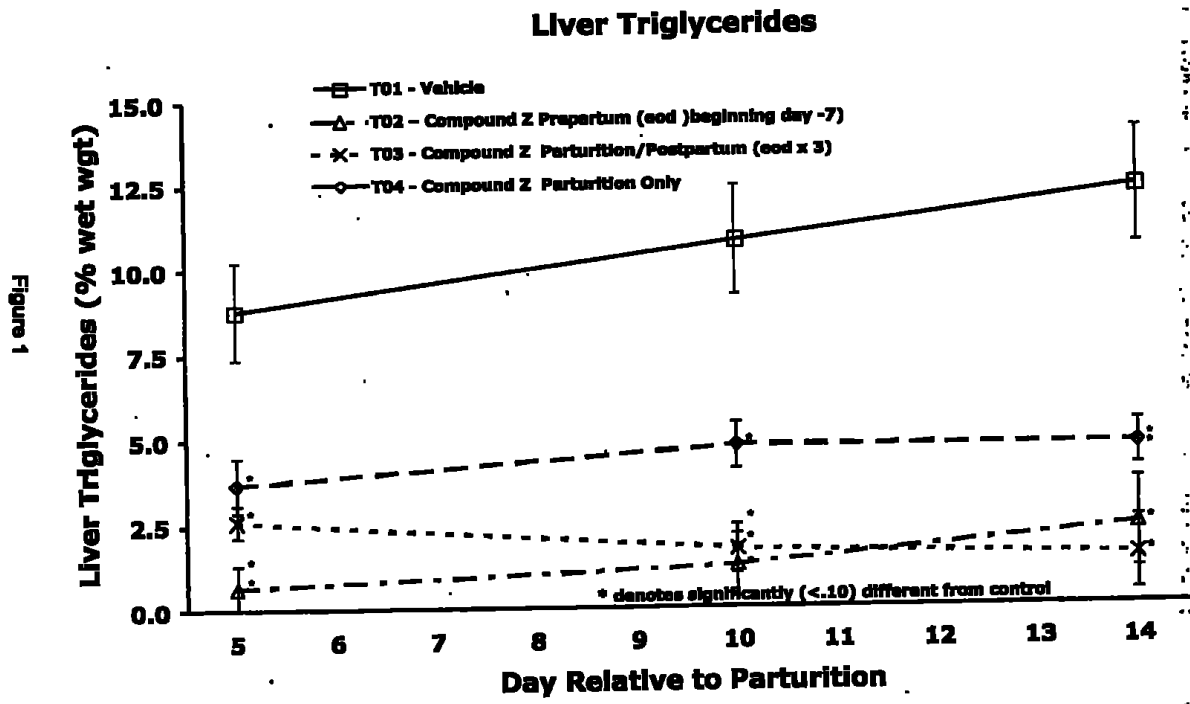
25

16. The use according to claim 15 wherein the compound of formula I is administered once during the first 24 hours postpartum.

17. The use as claimed in any one of claims 1 to 16 in the manufacture of a medicament to increase
30 ruminant milk quality and/or milk yield.

18. The use according to claim 17 wherein the ruminant is a dairy cow.

8



57

Serum NEFA

Figure 2

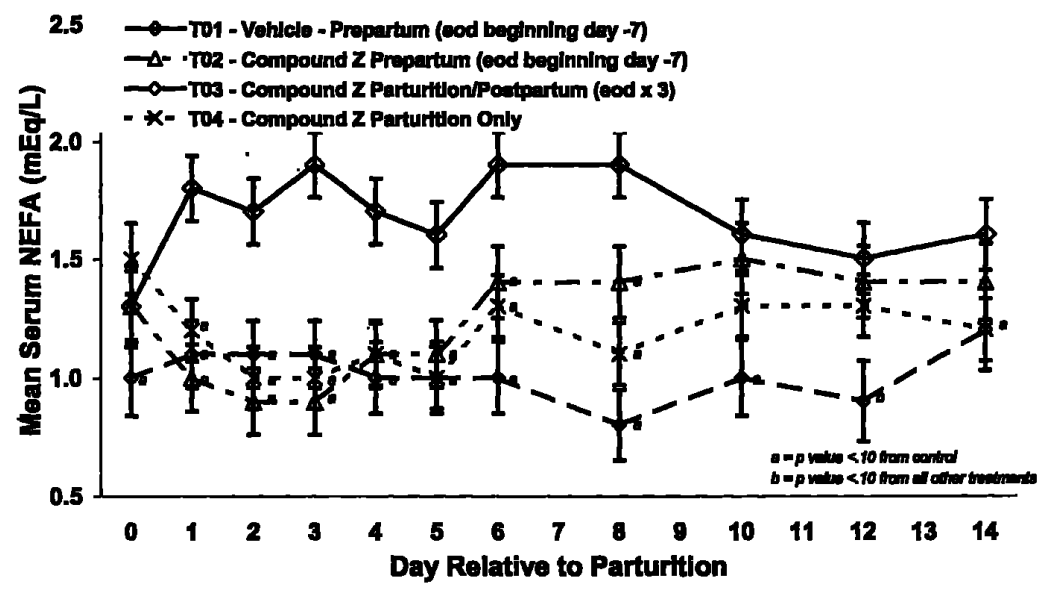
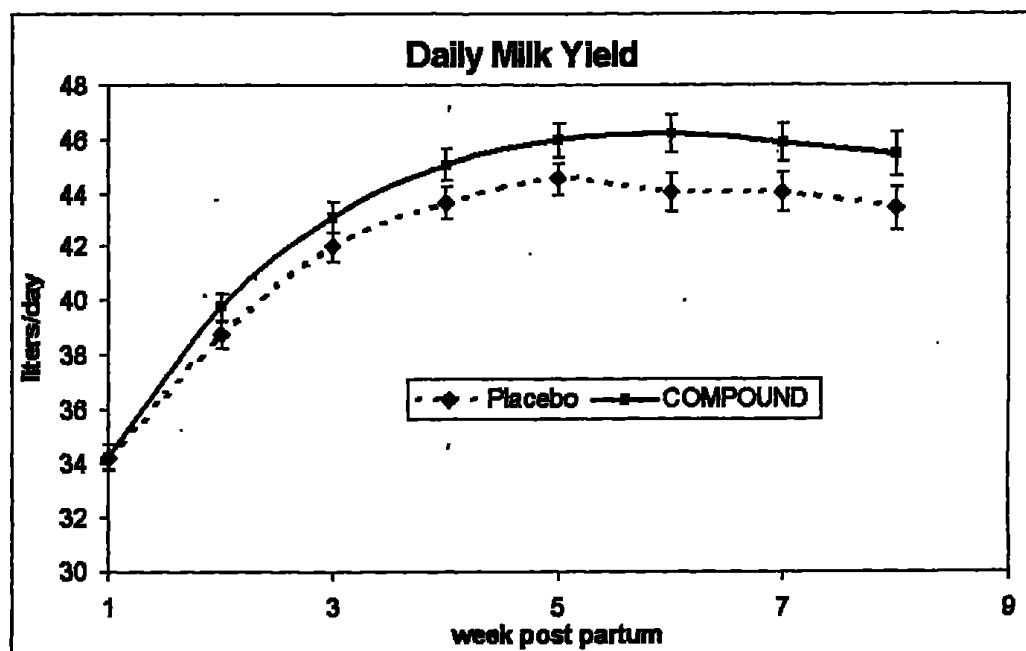


Figure 3

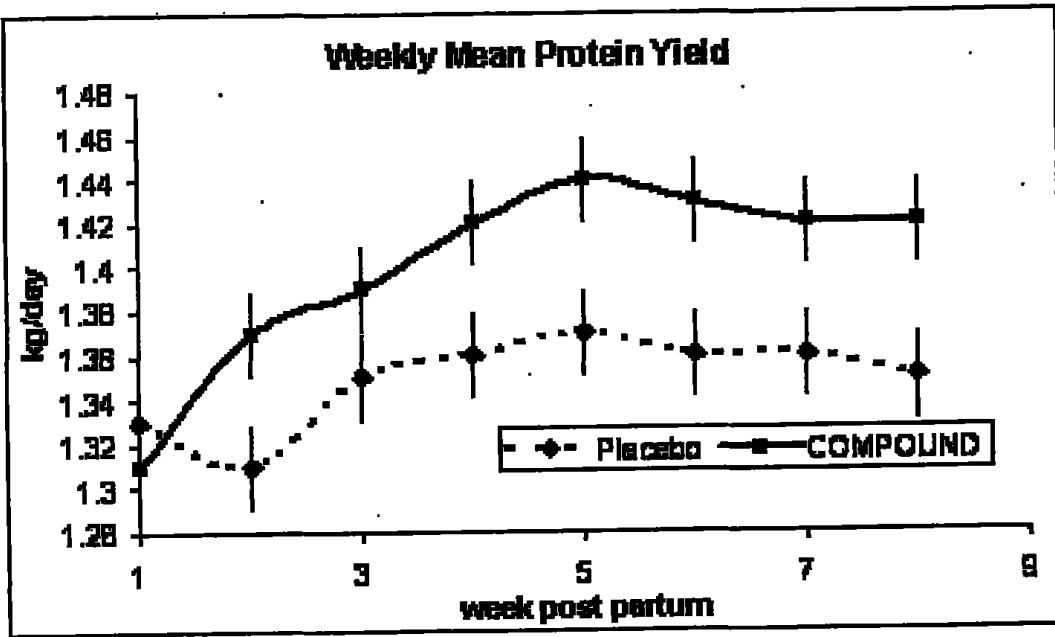


57

55

56

Figure 4



USO NOVEDOSO

Campo de la invención

La invención que se describe en la presente memoria se refiere al uso novedoso de agonistas del receptor activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR), en particular a agonistas de PPAR alfa, para el tratamiento de balance energético negativo en los rumiantes y más particularmente para el tratamiento de enfermedad asociada al balance energético negativo (NEB) en los rumiantes.

Antecedentes de la invención

10 El periodo de transición de los rumiantes se define como el periodo que abarca desde la gestación avanzada a la lactancia temprana. Esto se define algunas veces como desde 3 semanas antes a tres semanas posparto, pero se ha extendido a de 30 días preparto a 70 días posparto (J N Spain, y W A Scheer, Tri-State Dairy Nutrition Conference, 2001, 13).

15 El balance energético se define como la ingesta de energía menos el consumo de energía y se dice que un animal está en balance energético negativo si la ingesta de energía es insuficiente para satisfacer las demandas de mantenimiento y producción (por ejemplo de leche). Una vaca con NEB tiene que encontrar la energía para satisfacer el déficit de sus reservas corporales. Así, las vacas con NEB tienden a perder condición física y peso, y las vacas con un mayor déficit energético tienden a perder condición física y peso a una velocidad mayor.

Es importante que el balance mineral y energético y la salud global de la vaca se manejen bien durante el periodo de transición, dado que este intervalo
25 es de importancia crítica para la salud, producción y rentabilidad subsiguientes

en las vacas de leche.

Los rumiantes dependen casi de forma exclusiva de la gluconeogénesis del hígado para satisfacer sus necesidades de glucosa dado que, al contrario que los mamíferos monogástricos, se absorbe poca glucosa directamente del tubo digestivo. La ingesta de comida disminuye alrededor del parto y la disponibilidad de propionato, el principal precursor glucogénico que se forma en el rumen, es insuficiente. El catabolismo de aminoácidos de la dieta o del músculo esquelético contribuye también de forma significativa a la síntesis de glucosa.

10 También se movilizan los ácidos grasos de cadena larga (o ácidos grasos no esterificados, NEFA) desde la grasa corporal. Los NEFA, que ya están elevados desde aproximadamente 7 días preparto, son una fuente energética significativa para la vaca durante el periodo posparto temprano y cuanto mayor es el déficit energético, mayor es la concentración de NEFA en la
15 sangre. Algunos investigadores sugieren que durante la lactancia temprana (Bell y las referencias que incluye - véase más arriba) la captación mamaria de NEFA supone parte de la síntesis de grasa de la leche. Los NEFA en circulación son captados por el hígado y son oxidados hasta dióxido de carbono o cuerpos cetónicos, que incluyen 3-hidroxibutirato por las
20 mitocondrias o se reconvierten en triglicéridos mediante esterificación y se almacenan. En los mamíferos no rumiantes se cree que la entrada de los NEFA en las mitocondrias está controlada por la enzima carnitina palmitoiltransferasa (CPT-1) sin embargo, algunos estudios han demostrado que, en los rumiantes, el cambio de la actividad de CPT-1 durante el periodo de transición es escaso
25 (Drackley - véase más arriba). Además, la capacidad del hígado de sintetizar

lipoproteínas de muy baja densidad para exportar triglicéridos desde el hígado es limitada.

De forma significativa, si la captación de NEFA por el hígado bovino se hace excesiva, la acumulación de cuerpos cetónicos puede producir cetosis, y el almacenamiento excesivo de triglicéridos puede provocar hígado graso. El hígado graso puede producir que la recuperación de otros trastornos se prolongue, que aumente la incidencia de problemas de salud y que aparezcan "vacas caldas" que mueren.

Así, el hígado graso es una enfermedad metabólica de los rumiantes, en particular de las vacas lecheras de alta producción, en el periodo de transición que tiene un impacto negativo sobre la resistencia a la enfermedad (desplazamiento de abomaso, cojera), función inmunitaria (mastitis, metritis), comportamiento reproductor (estro, intervalo entre partos, viabilidad fetal, quistes ováricos, metritis, retención de placenta), y producción de leche (producción láctea máxima, producción láctea en 305 días). Para el día posparto, el hígado graso se ha desarrollado en gran medida y precede a una cetosis inducida (secundaria). Habitualmente se produce debido a la esterificación aumentada de los NEFA absorbidos de la sangre junto con la baja capacidad del hígado del rumiante de segregar triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad.

Al mejorar el balance energético, o al tratar el balance energético negativo, se reducirá el alcance negativo de las secuelas.

En los seres humanos, la administración crónica de estimulantes de la actividad de PPAR alfa (receptor activado por proliferadores peroxisómicos alfa) puede proporcionar beneficios terapéuticos para el tratamiento de

dislipidemia, enfermedad de las arterias coronarias y ciertas deficiencias enzimáticas hereditarias (P. T. Ines, P. Gervois, B. Staels, Current Opinion Lipidology, 1999, 10, 2, 151). Sin embargo, muchas rutas biológicas, metabólicas y fisiológicas difieren entre los mamíferos monogástricos y los
5 rumiantes. Un ejemplo típico e importante en el contexto de esta solicitud es el metabolismo energético, dado que los microbios del rumen digieren los carbohidratos de la comida casi de forma exclusiva. Las fuentes principales de carbohidratos en las vacas son por lo tanto ácidos grasos volátiles que se vuelven a sintetizar a glucosa en el hígado.

10 El gen de PPAR alfa ha sido implicado también en un número de procesos metabólicos al regular los genes implicados en la gluconeogénesis, cetogénesis, captación y oxidación de ácidos grasos en los mamíferos (M. C. Sugden, K. Bulmer, G. F. Gibbons, B. L. Knight, M. J. Holness, Biochem J., 2002, 364, 361).

15 Más recientemente Drackley ha propuesto la hipótesis de que las dietas con alto contenido en grasas preparto pueden hacer aumentar la expresión de PPAR alfa, provocando una oxidación hepática aumentada y una esterificación disminuida de los ácidos grasos en el tejido hepático de las vacas en transición. Sin embargo, la interacción de los procesos biológicos es complicada tal como
20 se ha descrito y el conocimiento de los genes, enzimas y sustratos endógenos importantes necesarios para optimizar el balance energético en las vacas en transición es limitado. Además, no se sabe cómo la modificación de la expresión de PPAR afectará a la producción o a la calidad de la leche, a la lipólisis o gluconeogénesis, dado que los NEFA son sustratos críticos para la
25 biosíntesis tanto de leche como de glucosa.

Existe una necesidad general de un tratamiento seguro y eficaz del balance energético negativo en los rumiantes. En particular, existe una necesidad de un tratamiento para rumiantes tales como ganado ovino y vacuno, más particularmente para las ovejas y vacas en el periodo alrededor
5 del parto, especialmente para las vacas lecheras periparturientas.

Más particularmente, existe una necesidad de un tratamiento seguro, eficaz de la enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes, que incluye cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca caída, indigestión, inapetencia, retención de placenta,
10 desplazamiento de abomaso, función inmunitaria alterada, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis subaguda del rumen e ingesta inadecuada de nutrientes asociada al estrés, por ejemplo calor, alojamiento deficiente, superpoblación, traslado, dominancia o enfermedad.

Preferiblemente, el tratamiento se administra fácilmente por vía oral o
15 parenteral, preferiblemente no presenta residuos en la carne y/o la leche y preferiblemente no requiere periodo de cuarentena. También preferiblemente es no tóxico para las personas que manejan la comida y los animales.

Los presentes inventores han descubierto un uso novedoso de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo
20 del balance energético negativo en los rumiantes. En particular, los presentes inventores han descubierto un uso novedoso de un compuesto de la fórmula I para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de la enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes.

Un aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I,
25 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal

62
64

farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para el tratamiento
5 paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes, que comprende la administración a un rumiante de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco.

10 Aspectos adicionales de la invención son tal como se definen en la descripción y reivindicaciones.

La solicitud provisional de patente de Estados Unidos número (US) 60/574171, no publicada en la fecha de prioridad de la presente invención, que se publicó con el número de publicación de solicitud de patente internacional
15 número (WO) 04/048334, describe activadores de PPAR que, según se describe, son de utilidad en diversos trastornos que incluyen trastornos cardiovasculares y metabólicos.

La solicitud provisional de patente de Estados Unidos número (US) 60/574136, que comparte la fecha de prioridad de la presente invención,
20 describe el uso de agonistas de PPAR para elevar los niveles de glucosa en suero en los rumiantes.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el contenido en triglicéridos hepáticos bovinos posparto y después de la administración de un compuesto de la fórmula I.

25 La Figura 2 muestra los niveles de NEFA bovinos en suero posparto y

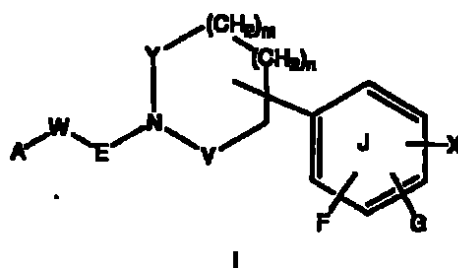
después de la administración de un compuesto de la fórmula I.

La Figura 3 describe la producción de leche diaria media comparada con placebo en ciento veinticuatro vacas preñadas, no lactantes tratadas con un agonista de PPAR.

5 La Figura 4 describe la producción de proteína media semanal comparada con placebo en ciento veinticuatro vacas preñadas, no lactantes tratadas con un agonista de PPAR.

Sumario de la invención

10 Como primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, tal como se describe en los documentos US 60/574171 y WO 04/048334;



sus isómeros, profármacos de dichos compuestos o isómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, isómeros o profármacos;

15 en la que m y n son cada uno independientemente uno o dos;

V e Y son cada uno independientemente a) metileno o b) carbonilo;

F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno, b) halo, c) alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₆, e) hidroxí, f) alcoxi C₁-C₄ o g) (alquil C₁-C₄)tio;

20 X es a) -Z o b) -B-C(R¹R²)-Z;

B es a) oxi, b) tio, c) sulfinilo, d) sulfonilo, e) metileno, o f) -N(H)-;

Z es a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$, c) $-C(O)O-(\text{alquil } C_6-C_4)\text{arilo}$,
 d) $-C(O)-NH_2$, e) hidroxiaminocarbonilo, f) tetrazolilo, g)
 tetrazolilaminocarbonilo, h) 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, i) 3-
 oxoisoxazolidin-4-il-aminocarbonilo, j) $-C(O)N(H)SO_2R^4$, o k) $-NHSO_2R^4$; en el
 5 que R^4 es a) alquilo C_1-C_6 , b) amino o c) mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_6)amino,
 en el que los sustituyentes alquilo C_1-C_6 de R^4 están opcionalmente sustituidos
 independientemente con de uno a nueve fluoros;

R^1 es a) H, b) alquilo C_1-C_4 , o c) cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^2 es a) H, b) cicloalquilo C_3-C_6 o c) una cadena de carbonos lineal o
 10 ramificada de uno o cuatro miembros total o parcialmente saturada o
 totalmente insaturada; en el que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos
 puede(n) ser opcionalmente reemplazado(s) por uno o dos heteroátomos que
 se seleccionan independientemente de oxígeno y azufre; y en el que el azufre
 está opcionalmente monosustituido o disustituido con oxo;

15 en la que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos de R^2 está(n)
 opcionalmente sustituido(s) independientemente como sigue: a) el/los
 carbono(s) está(n) opcionalmente monosustituido(s), disustituido(s) o
 trisustituido(s) independientemente con halo, b) el/los carbono(s) está(n)
 opcionalmente monosustituido(s) con hidroxil o alcoxi C_1-C_4 y c) el/los
 20 carbono(s) está(n) opcionalmente monosustituido(s) con oxo; y

en la que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos de R^2 está(n)
 opcionalmente monosustituido(s) con Q;

en la que Q es un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente
 saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro
 25 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y

nitrógeno, o es un anillo bicíclico que consiste en dos anillos condensados de tres a seis miembros parcial o totalmente saturados o totalmente insaturados, que se toman independientemente; en el que el anillo bicíclico opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de
5 oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que el anillo Q está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) halo, b) alquenilo C₂-C₆, c) alquilo C₁-C₆, d) hidroxilo, e) alcoxi C₁-C₆, f) (alquil C₁-C₄)tio, g) amino, h) nitro, i) ciano, j) oxo, k) carboxi, l) (alquil C₁-C₆)oxicarbonilo, o m) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que los sustituyentes alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ del anillo Q
10 están opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos independientemente con a) halo, b) hidroxilo, c) alcoxi C₁-C₆, d) (alquil C₁-C₄)tio, e) amino, f) nitro, g) ciano, h) oxo, i) carboxi, j) (alquil C₁-C₆)oxicarbonilo o k) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que el sustituyente alquilo C₁-C₆
15 que está en el anillo Q está opcionalmente sustituido también con de uno a nueve fluoros;

o en la que R¹ y R² están unidos formando un anillo carbocíclico completamente saturado de tres a seis miembros, que opcionalmente tiene un heteroátomo que se selecciona de oxígeno, azufre y nitrógeno formando un
20 anillo heterocíclico;

E es a) carbonilo, b) sulfonilo o c) metileno;

W es a) un enlace, b) carbonilo, c) -N(H)-, d) -N(alquil C₁-C₄)-, e) alquenilo C₂-C₆, f) oxi, g) -(alquil C₁-C₄)-O-, h) -NH-(alquil C₁-C₄)-, o i) -(alquil C₁-C₆)-, en el que los grupos alquilo C₁-C₆ y alquenilo C₂-C₆ de W pueden estar
25 opcionalmente monosustituidos o disustituidos independientemente con a) oxo,

b) halo, c) (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, d) alquilo C₁-C₆, e) alquenilo C₂-C₆, f) cicloalquilo C₃-C₇, g) hidroxil, h) alcoxi C₁-C₆, i) (alquil C₁-C₄)tio, j) amino, k) ciano, l) nitro, m) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino, o n) -NH-(alquil C₁-C₆)amino;

5 o en la que W es CR⁷R⁸, en el que R⁷ y R⁸ están unidos formando un anillo carbocíclico totalmente saturado de tres a seis miembros;

A es a) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino, b) (alcanoil C₂-C₆)amino, c) alcoxi C₁-C₆, d) un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro
10 heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno o e) un anillo bicíclico que consiste en dos anillos condensados de tres a seis miembros parcial o totalmente saturados o totalmente insaturados, que se toman independientemente; en el que el anillo bicíclico opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de
15 oxígeno, azufre y nitrógeno; y

en la que el anillo A está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) oxo, b) carboxi, c) halo, d) (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, e) alquilo C₁-C₆, f) alquenilo C₂-C₆, g) cicloalquilo C₃-C₇, h) (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, i) hidroxil, j) alcoxi C₁-C₆, k) (alquil C₁-C₄)tio, l) (alquil C₁-C₄)sulfonilo, m) amino, n) ciano, o) nitro o p) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que los sustituyentes alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ del anillo A están también opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos independientemente con a) halo, b) hidroxil, c) alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₆, e) alcoxi C₁-C₆, f) amino, o g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino;
25

o en la que el anillo A está opcionalmente monosustituido con un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; también en el que este
5 anillo de tres a ocho miembros está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) halo, b) hidroxí, c) alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₇, e) alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, f) amino, g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino, o h) (alquil C₁-C₄)tio;

10 con la condición de que:

1) cuando V e Y son cada uno metileno y m y n están cada uno formando un anillo piperidinilo de seis miembros, este anillo está sustituido con el anillo fenilo (designado J) en una posición distinta de la 4;

2) cuando E es carbonilo, W es un enlace y X es -B-C(R¹R²)-Z, en el que
15 R¹ y R² son cada uno hidrógeno, B es -O- o -N(H)- y Z es -C(O)OH o -C(O)O- alquilo C₁-C₄, entonces uno de F o G debe ser a) -alquilo C₁-C₄, b) cicloalquilo C₃-C₆, c) alcoxi C₁-C₄ o d) (alquil C₁-C₄)tio,
en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes.

20 Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I con la condición adicional de que:

3) cuando E es carbonilo, W es un enlace, X es -Z, y Z es -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(O)NH₂, entonces uno de F o G debe ser a) -alquilo C₁-C₄, b) cicloalquilo C₃-C₆, c) alcoxi C₁-C₄ o d) (alquil C₁-C₄)tio.

25 Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un

compuesto de la fórmula I, en la que V e Y son cada uno metileno; o en la que uno de V e Y es carbonilo y el otro es metileno.

Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que E es carbonilo;

5 W es a) un enlace, b) oxi, c) -N(H)-, d) -N(H)-(alquil C₁-C₄)-, e) -(alquil C₁-C₄)-, f) -(alquil C₁-C₄)-O- o g) -CR⁷R⁸- en el que R⁷ y R⁸ están unidos formando un anillo carbocíclico de tres miembros totalmente saturado; y

A es un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos
10 que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que el anillo A está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) oxo, b) carboxi, c) halo, d) (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, e) alquilo C₁-C₆, f) alquenilo C₂-C₆, g) cicloalquilo C₃-C₇, h) (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, i) hidroxí, j) alcoxi C₁-C₆, k) (alquil C₁-C₄)tio, l)
15 (alquil C₁-C₄)sulfonilo, m) amino, n) ciano, o) nitro o p) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que los sustituyentes alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ del anillo A están también opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos independientemente con a) halo, b) hidroxí, c) alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₆, e) alcoxi C₁-C₆, f)
20 amino, o g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino;

o en la que el anillo A está opcionalmente monosustituido con un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; también en el que este
25 anillo de tres a ocho miembros está opcionalmente monosustituido, disustituido

o trisustituido independientemente con a) halo, b) hidroxilo, c) alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₇, e) alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, f) amino, g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₈)amino, o h) (alquil C₁-C₄)tio.

5 Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, en la que

A es a) fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos 1) -alquilo C₁-C₈, 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi C₁-C₈, 5) cicloalquilo C₃-C₇, 6) halo, 7) -(alquil C₁-C₄)tio u 8) hidroxilo; o b) tiazolilo opcionalmente sustituido
10 independientemente con 1) uno o dos metilo o 2) fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos a) -alquilo C₁-C₈, b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi C₁-C₈, e) cicloalquilo C₃-C₇, f) halo, g) -(alquil C₁-C₄)tio o h) hidroxilo.

Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un
15 compuesto de la fórmula I

en la que

F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno, b) halo, c) alquilo C₁-C₄ o d) alcoxi C₁-C₄;

X es a) -Z o b) -B-C(R¹R²)-Z;

20 B es a) oxi, b) tio o c) -N(H)-;

Z es a) -C(O)OH, b) -C(O)O-alquilo C₁-C₄, c) -C(O)NH₂ o d) tetrazolilo;

R¹ es a) hidrógeno o b) metilo; y

R² es a) hidrógeno o b) una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno o cuatro miembros total o parcialmente saturada o totalmente insaturada;

25 en la que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos puede(n) ser

opcionalmente reemplazado(s) por uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y azufre;

en la que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos en R^2 está(n) opcionalmente monosustituido(s) con Q;

- 5 en el que Q es un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

- Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un
10 compuesto de la fórmula I en el que

R^1 es a) hidrógeno o b) metilo; y

R^2 es a) hidrógeno, b) metilo o c) $-O-CH_2$ -fenilo.

Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos en los que

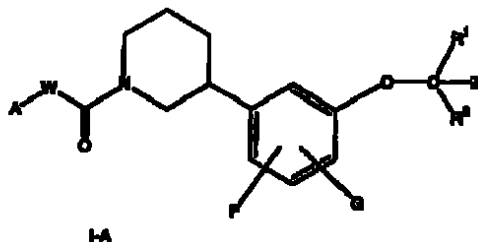
- 15 m es uno, n es uno y V e Y son cada uno metileno formando un anillo piperidinilo;

X es $-B-C(R^1R^2)-Z$;

B es oxi; y

- el anillo fenilo (designado J) está unido en la posición 3 del anillo
20 piperidinilo.

En particular la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I-A



en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente a) hidrógeno o b) metilo;

F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno o b) metilo; y

5 Z es $-C(O)OH$.

En particular, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula I-A de ese tipo en la que

W es a) oxi, b)-N(H)-, c) -N(H)-(alquil C_1-C_4)-, d) -(alquil C_1-C_4)- o e) -(alquil C_1-C_4)-O; y

10 A es fenilo opcionalmente sustituido con a) alquilo C_1-C_4 , b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) -alcoxi C_1-C_4 , e) ciclopropilo, f) halo, g) -(alquil C_1-C_4)tio o h) hidroxil.

En particular, la presente invención proporciona también el uso de los compuestos de la fórmula I-A de ese tipo en la que

W es un enlace; y

15 A es tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo, o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo C_1-C_4 , 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) alcoxi C_1-C_4 , 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) (alquil C_1-C_4)tio.

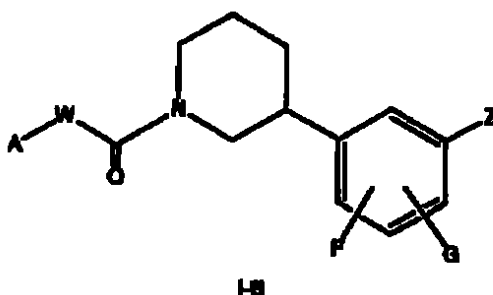
Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I en la que

20 m es uno, n es uno y V e Y son cada uno metileno formando un anillo piperidinilo;

X es -Z;

y

el anillo fenilo (designado J) está unido en la posición 3 del anillo piperidinilo. En particular, la presente invención proporciona el uso de un
5 compuesto de la fórmula I-B



en la que F y G son cada uno a) hidrógeno, b) metilo, c) fluoro o d) metoxi; y

Z es a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O$ -(alquilo C_1-C_4) o c) $-C(O)NH_2$.

10 Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I-B, en la que

W es a) -(alquil C_1-C_4)- o b) -(alquil C_1-C_4)-O; y

A es fenilo opcionalmente sustituido con a) alquilo C_1-C_4 , b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) -alcoxi C_1-C_4 , e) ciclopropilo, f) halo o g) hidroxilo.

15 Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I-B, en la que

W es un enlace; y

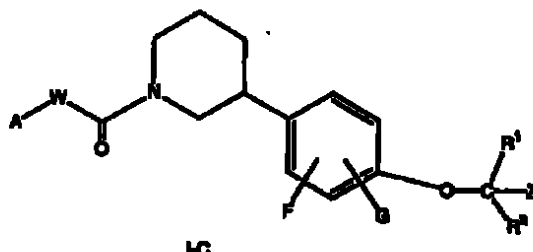
A es tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo, o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo C_1-C_4 , 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) alcoxi C_1-C_4 , 5) ciclopropilo o 6) halo.

20 En particular la presente invención proporciona el uso de compuestos de

75

75

la fórmula I-C



en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente a) hidrógeno o b) metilo;

- 5 F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno o b) metilo; y
Z es $-C(O)OH$.

Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I-C en la que

- W es a) oxi, b)-N(H)-, c) -N(H)-(alquilo C_1-C_4), d) -(alquil C_1-C_4)-O-, o e) -
10 (alquil C_1-C_4)-; y

A es fenilo opcionalmente sustituido con a) alquilo C_1-C_4 , b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) -alcoxi C_1-C_4 , e) ciclopropilo, f) halo, g) -(alquil C_1-C_4)tio o h) hidroxilo.

Más particularmente, la presente invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula I-C, en la que

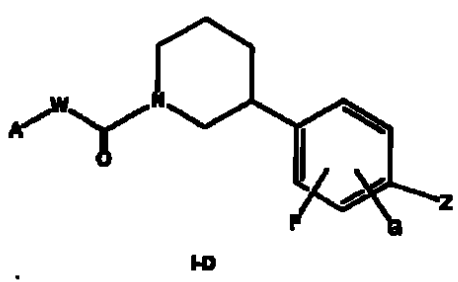
- 15 W es un enlace; y
A es tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo, o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo C_1-C_4 , 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) alcoxi C_1-C_4 , 5) ciclopropilo, 6) halo o 7)-(alquil C_1-C_4)tio.

- En particular, la presente invención proporciona el uso de un compuesto
20 de la fórmula I-D

74

76

18



en la que F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno, b) metilo, c) fluoro o d) metoxi; y

Z es a) -C(O)OH, b) -C(O)O-(alquilo C₁-C₄) o c) -C(O)NH₂.

5 Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de compuestos de ese tipo de la fórmula I-D, en la que

W es a) -(alquil C₁-C₄)- o b) -(alquil C₁-C₄)-O; y

A es fenilo opcionalmente sustituido con a) alquilo C₁-C₄, b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi C₁-C₄, e) ciclopropilo, f) halo o g) -(alquil C₁-C₄)tio o h) hidroxí.

10 Más particularmente, la presente invención proporciona también el uso de compuestos de ese tipo de la fórmula I-D, en la que

W es un enlace; y

A es a) tiazolilo opcionalmente sustituido con 1) uno o dos -metilo, o 2) -fenilo opcionalmente sustituido con i) -alquilo C₁-C₄, ii) -CF₃, iii) -OCF₃, iv)

15 alcoxi C₁-C₄, v) ciclopropilo o vi) halo; o b) fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo C₁-C₄, 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) alcoxi C₁-C₄, 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) -(alquil C₁-C₄)tio.

Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de compuestos de la fórmula I tales como los que se citan como ejemplos en la

20 sección experimental más adelante.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I,
5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes, en el que se evita o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático, y/o se evita o alivia el aumento excesivo de los niveles de ácidos grasos no esterificados en suero.

10 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes, en el que se evita o alivia la acumulación excesiva de triglicéridos en el tejido hepático, y/o se evita o alivia el aumento excesivo de
15 los niveles de ácidos grasos no esterificados en suero.

Preferiblemente, la enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes, tal como se menciona en los aspectos de la invención en la presente memoria, incluye una o más enfermedades que se seleccionan independientemente de síndrome de hígado graso, distocia,
20 disfunción inmunitaria, función inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de placenta, desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis subaguda del rumen e ingesta inadecuada de nutrientes asociada al estrés, por ejemplo calor, alojamiento
25 deficiente, superpoblación, traslado, dominancia o enfermedad. La invención

también proporciona la capacidad de modificar la dieta estándar de la vaca lechera a la vez que se mantiene un balance energético adecuado.

Incluso más preferiblemente, la enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes, tal como se menciona en los
5 aspectos de la invención en la presente memoria, incluye una o más enfermedades que se seleccionan de síndrome de hígado graso, cetosis primaria, síndrome de la vaca caída, (endo)metritis y fertilidad baja.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I, para mejorar la fertilidad, que incluye tasas reducidas de rendimiento, ciclos de
10 estros normales, tasas de concepción mejoradas y viabilidad fetal mejorada.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I, para fabricar un medicamento para manejar una homeorresis eficaz para acomodar el parto y la lactogénesis.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I,
15 para fabricar un medicamento para mejorar o mantener el funcionamiento del hígado de los rumiantes y las señales homeostáticas durante el periodo de transición.

En un aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra durante el periodo desde 30 días preparto a 70 días posparto.

20 En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra preparto y, opcionalmente, también en el parto.

Todavía en otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra posparto.

Todavía en otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se
25 administra en el parto.

Más preferiblemente, el compuesto de la fórmula I se administra durante el periodo desde 3 semanas preparto a 3 semanas posparto.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra hasta tres veces durante los primeros siete días posparto.

5 Preferiblemente, el compuesto de la fórmula I se administra una vez durante las primeras 24 horas posparto.

En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra preparto y hasta cuatro veces posparto.

10 En otro aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en el parto y después hasta cuatro veces posparto.

Otro aspecto de la invención es el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes, y para aumentar la calidad de la leche y/o producción de leche en los rumiantes.

15 En un aspecto preferido de la invención, el aumento de la calidad de la leche se observa en una reducción de los niveles de los cuerpos cetónicos en la leche del rumiante.

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

20 Preferiblemente, el rumiante es una vaca u oveja.

En otro aspecto de la invención, se obtiene un aumento global de la producción de leche del rumiante durante los 305 días del periodo de lactancia bovino.

25 En otro aspecto de la invención, se obtiene un aumento global de la producción de leche del rumiante durante los primeros 60 días del periodo de

lactancia bovino.

Preferiblemente, el aumento global de la producción de leche de rumiante, o el aumento de la producción máxima de leche, o el aumento de la calidad de la leche, se obtiene en una vaca lechera.

- 5 En otro aspecto de la invención, el aumento de la calidad de la leche de rumiante y/o de la producción de leche se obtiene después de administrar un compuesto de la fórmula I a un rumiante sano.**

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I, para usar en la medicina veterinaria.

- 10 En un aspecto preferido de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I, para usar en el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes.**

- En un aspecto incluso más preferido de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I, para usar en el tratamiento paliativo, profiláctico o**
- 15 curativo de enfermedad de los rumiantes asociada al balance energético negativo en los rumiantes, en el que preferiblemente, la enfermedad se selecciona de síndrome de hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de placenta,**
- 20 desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis subaguda del rumen e ingesta inadecuada de nutrientes asociada al estrés, por ejemplo calor, alojamiento deficiente, superpoblación, traslado, dominancia o enfermedad.**

- En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la**
- 25 fórmula I para usar en el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance**

energético negativo en los rumiantes y para aumentar la cantidad y/o cualidad de la leche de rumiante.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un kit para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de balance energético negativo en los
5 rumiantes, que comprende:

- a) un compuesto de la fórmula I, y
- b) opcionalmente, uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y
- c) un envase que contiene a) y opcionalmente b).

10 Preferiblemente, el kit es para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedades de los rumiantes asociadas al balance energético negativo en los rumiantes.

Más preferiblemente, el kit es para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de síndrome de hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función
15 inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de placenta, desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja y cojera.

Incluso más preferiblemente, el kit comprende además instrucciones para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético
20 negativo o enfermedades de los rumiantes asociadas al balance energético negativo en los rumiantes.

El "periodo de transición" quiere decir desde 30 días preparto a 70 días posparto.

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

"Balance energético negativo" tal como se usa en la presente memoria quiere decir que la energía obtenida mediante el alimento no satisface las necesidades de mantenimiento y producción (leche).

El término **"vaca"** tal como se usa en la presente memoria incluye,
5 novilla, vaca primípara y múltipara.

"Rumiante sano" quiere decir cuando el rumiante no muestra signos de las siguientes indicaciones: síndrome de hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria y secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de
10 placenta, desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja y/o cojera.

"Calidad" de la leche tal como se usa en la presente memoria se refiere a los niveles en leche de proteína, grasa, lactosa, células somáticas y cuerpos cetónicos. Un aumento de la calidad de la leche se obtiene al aumentar el
15 contenido en grasa, proteína o lactosa, o al disminuir los niveles de células somáticas o los niveles de cuerpos cetónicos.

Un aumento de la producción de leche puede significar un aumento del contenido en sólidos lácteos o en grasa láctea o en proteína láctea, así como, o en lugar de, un aumento del volumen de la leche producida.

20 **"Acumulación excesiva de triglicéridos"** tal como se usa en la presente memoria quiere decir superior al contenido en triglicéridos fisiológico de 10% p/p del tejido hepático.

"Aumento excesivo de los niveles de ácidos grasos no esterificados en suero" tal como se usa en la presente memoria quiere decir niveles de ácidos
25 grasos no esterificados superiores a 800 $\mu\text{mol/l}$ en suero.

A no ser que se especifique lo contrario, "preparto" quiere decir desde 3 semanas preparto hasta el día del parto.

A no ser que se especifique lo contrario, "posparto" quiere decir desde cuando el recién nacido es "expulsado" del útero hasta 6 semanas después de
5 que el recién nacido fue expulsado del útero.

"En el parto" quiere decir las 24 horas después de que el recién nacido fue expulsado del útero.

"Periparturienta" quiere decir el periodo desde el inicio del periodo preparto hasta el final del periodo posparto.

10 Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el portador, diluyente, vehículo, excipiente y/o sal debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser dañino para el receptor del mismo.

Tal como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto" quiere decir una cantidad que es eficaz para exhibir
15 actividad terapéutica o biológica en la(s) zona(s) de actividad en un rumiante, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebidas), que se corresponde con una relación beneficio/riesgo razonable cuando se usa al modo de la presente invención.

La mención del uso de los compuestos en la presente invención, en
20 todos los casos deberá entenderse como que incluye todas las formas activas de tales compuestos, que incluyen, por ejemplo, su forma libre, por ejemplo, la forma de ácido o base libre, y también todos los profármacos, polimorfos, hidratos, solvatos, tautómeros, estereoisómeros, por ejemplo diastereoisómeros y enantiómeros, y similares, y todas las sales
25 farmacéuticamente aceptables tal como se describen anteriormente, a no ser

que específicamente se indique lo contrario. También se apreciará que el uso de metabolitos activos adecuados de tales compuestos, en cualquier forma adecuada, está también incluido en la presente memoria.

La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores de fármacos que tras la administración liberan el fármaco *in vivo* mediante algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, un profármaco al ser llevado al pH fisiológico o por acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos ejemplares al escindirse, liberan el ácido libre correspondiente, y tales residuos que forman ésteres hidrolizables de los compuestos de la fórmula I incluyen, pero sin limitación, los que tienen un resto carboxilo en el que el hidrógeno libre es reemplazado por alquilo C₁-C₄, (alcanoil C₂-C₇)oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(alquil C₁-C₂)aminoalquilo C₂-C₃ (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo C₁-C₂, N,N-di(alquil C₁-C₂)carbamoilalquilo C₁-C₂ y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo C₂-C₃.

Descripciones de anillo(s) ejemplar(es) para las descripciones genéricas de anillos contenidas en los compuestos de la fórmula I y descripciones de otros términos que se usan en la fórmula I y en las secciones de procedimientos, que incluyen los compuestos marcados isotópicamente, se

encuentran en el documento US 60/574171 y en el documento WO 04/048334, en las páginas 37-41 que se incorporan a la presente memoria como referencia.

Descripción detallada de la invención

- 5 En general, los compuestos que se usan en la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos que incluyen procedimientos análogos a los conocidos en la técnica química, y como los que se describen en el documento US 60/574171 y en el documento WO 04/048334, en las páginas 41-67 que se incorporan a la presente memoria como referencia.
- 10 Profármacos de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con procedimientos análogos a los conocidos por los expertos en la técnica, y tal como se describen en el documento US 60/574171 y en el documento WO 04/048334 en las páginas 68-69, que se incorporan a la presente memoria como referencia.
- 15 Algunos de los compuestos de la fórmula I que se usan en la presente invención o intermedios de su síntesis tienen átomos de carbono asimétricos y por lo tanto son enantiómeros o diastereoisómeros. Procedimientos de separación de mezclas diastereoisoméricas y enantioméricas incluyen los notorios para los expertos en la técnica y se describen adicionalmente en el
- 20 documento US 60/574171 y en el documento WO 04/048334, en la página 84, que se incorporan a la presente memoria como referencia.

- Algunos de los compuestos de la fórmula I que se usan en la presente invención son ácidos y forman una sal con un catión farmacéuticamente aceptable. Algunos de los compuestos de la fórmula I que se usan en la
- 25 presente invención son básicos y forman una sal con un anión

farmacéuticamente aceptable. Todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención y pueden prepararse mediante procedimientos convencionales tales como la combinación de las entidades ácidas y básicas, habitualmente en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, o no
5 acuoso o parcialmente acuoso, según sea apropiado. Las sales se recuperan o por filtración, o por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, o por evaporación del disolvente o, en el caso de disoluciones acuosas, por liofilización, según sea apropiado. Los compuestos pueden obtenerse en forma cristalina mediante disolución en un(os) disolvente(s) apropiado(s) tales como
10 etanol, hexanos o mezclas de agua y etanol.

Los expertos en la técnica reconocerán que algunos de los compuestos de la presente memoria pueden existir en varias formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de ese tipo se consideran parte de la presente invención. Por ejemplo, todas las formas enol-ceto de los compuestos de la
15 fórmula I usadas en la presente invención están incluidas en esta invención.

Además, cuando los compuestos de la fórmula I que se usan en la presente invención forman hidratos o solvatos, también están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I para usar en la presente invención, sus
20 profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos están todos adaptados al uso terapéutico como agentes que activan la actividad del receptor activado por proliferadores peroxisómicos (PPAR) en los rumiantes. De este modo, se cree que los compuestos para usar en la presente invención, al activar el receptor PPAR, estimulan la transcripción de genes clave
25 implicados en la oxidación de ácidos grasos. En virtud de su actividad, estos

agentes también reducen los niveles plasmáticos de los triglicéridos y NEFA y evitan la acumulación de triglicéridos en el hígado de los rumiantes.

La utilidad de los compuestos de la fórmula I de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos como agentes
5 en el tratamiento de las enfermedades/afecciones descritas anteriormente en los rumiantes se demuestra mediante la actividad de los compuestos de la presente invención en los ensayos que se describen a continuación.

Ensayo PPAR FRET

La medición del reclutamiento de coactivadores por un receptor nuclear
10 tras la asociación del receptor y el ligando es un procedimiento para evaluar la capacidad de un ligando de producir una respuesta funcional a través de un receptor nuclear. El ensayo PPAR FRET (Transferencia de energía de resonancia fluorescente) mide la interacción dependiente de ligandos entre el receptor nuclear y el coactivador. El GST/dominio de unión a ligandos de PPAR
15 (α , β , y γ) está marcado con un anticuerpo contra GST marcado con europio, mientras que un péptido sintético SRC-1 (coactivador del receptor de esterol 1) que contiene una molécula de biotina de cadena larga en el extremo amino está marcado con alofocianina ligada a estreptavidina (APC). La unión del ligando al LBD de PPAR produce un cambio de conformación que permite
20 unirse a SRC-1. Al unirse SRC-1, la molécula de FRET donante (europio) se acerca mucho a la molécula aceptadora (APC), produciendo una transferencia de energía fluorescente entre el donante (337 nm de excitación y 620 nm de emisión) y el aceptor (620 nm de excitación y 665 nm de emisión). Los aumentos de la relación entre la emisión a 665 nm y la emisión a 620 nm mide
25 la capacidad del ligando LBD de PPAR de reclutar el péptido sintético SRC-1 y

de este modo mide la capacidad de un ligando de producir una respuesta funcional a través del receptor PPAR.

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

[2] Ensayo de FRET. La mezcla de reacción del ensayo de FRET consiste en 1 x tampón de FRET (Tris-Cl 50 mM a pH 8,0, KCl 50 mM, 0,1 mg/ml de BSA, EDTA 1 mM y DTT 2 mM) que contiene GST/LBD de PPAR α 20 nM, péptido SRC-1 40 nM (aminoácidos 676-700, 5'-biotina de cadena larga-CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS-NH₂, comprado en American Peptide Co., Sunnyvale, CA), anticuerpo contra GST conjugado con europio 2 nM (Wallac, Gaithersburg, MD), 40 nM de APC conjugado con estreptavidina (Wallac) y compuestos de control y compuestos 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)). Las mezclas de reacción se incuban durante 1 hora a 4°C y se lee la fluorescencia en un lector de placas Víctor 2 (Wallac). Los datos se presentan en términos de la relación entre la emisión a 665 nm y la emisión a 615 nm.

Mediciones de la selectividad

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

Las células HepG2 se transfectan de forma transitoria con unos
5 plásmidos de expresión que codifican los receptores quiméricos hPPAR α ,
hPPAR β o mPPAR γ y un gen reportero que contiene la secuencia activadora
aguas arriba (UAS) de levadura aguas arriba del promotor vírico E1B que
controla un gen reportero de la luciferasa. Además, se usó el plásmido pRSV β -
gal para controlar la eficacia de la transfección. Las células HepG2 se
10 cultivaron en DMEM suplementado con FBS al 10% y aminoácido no esencial 1
 μ M. El primer día, las células se dividieron en placas de 100 mm a $2,5 \times 10^6$ /placa y se incubaron hasta la mañana siguiente a 37°C/CO $_2$ al 5%. El
segundo día, las células se transfectaron de forma transitoria con ADN
plasmídico que codificaba un receptor quimérico, el gen reportero de luciferasa;
15 y β -gal. Para cada placa de 100 mm, se mezclaron 15 μ g de ADN del gen
reportero de luciferasa (PG5E1b), 15 μ g de ADN del receptor quimérico 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 minutos a temperatura ambiente. El reactivo
20 LipoFectamine-2000 diluido se combinó con la mezcla de ADN y se incubó
durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de añadir medio reciente
a cada placa de 100 mm de células, se añadieron 2,8 ml de mezcla de
Lipofectamine 2000 y ADN gota a gota a la placa de 100 mm que contenía 14
ml de medio, y se incubó a 37°C hasta la mañana siguiente. El tercer día, se
25 tripsinizaron las células para retirarlas de las placas de 100 mm y se volvieron a

88
90

colocar en placas de 96 pocillos. Las células se plaquearon a $2,5 \times 10^4$ células por pocillo en 150 µl de medio y se añadieron 50 µl de compuesto diluido en medio. Las concentraciones de los agentes de referencia y los compuestos de experimentación añadidos estaban en el intervalo de 50 µM a 50 pM. Tras la
5 adición de los compuestos, las placas se incubaron a 37°C durante 24 horas. Subsiguientemente, las células se lavaron una vez con 100 µl de PBS, se lisaron y se procesaron para medir la actividad de luciferasa y de β-gal usando el kit de luciferasa Dual-Light de Tropic®[®], de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, con un luminómetro EG&G Bethold MicroLumat LB96P. Se
10 obtuvieron valores de CE_{50} de Hep G2-hBeta ("CE₅₀β") y de CE_{50} de Hep G2-hAlfa ("CE₅₀α") usando el programa GraphPad Prism™. La CE_{50} es la concentración a la que la respuesta de la transcripción mediada por PPAR alcanza la mitad de su respuesta máxima.

Balance energético negativo

15 Para determinar el balance energético negativo, se miden las concentraciones en suero de NEFA o cuerpos cetónicos o los niveles de triglicéridos en los tejidos hepáticos. Los niveles superiores a los "normales" de NEFA y/o triglicéridos y/o cuerpos cetónicos son indicadores del balance energético negativo. Los niveles que se consideran "superiores a lo normal" o
20 "excesivos" son:

NEFA > 800 µmol/l en suero.

Triglicéridos > 10% p/p en tejido hepático.

Cuerpos cetónicos > 1,2 µmol/L en suero.

Determinación de los cambios de las concentraciones de ácidos grasos no esterificados (NEFA) en sangre y de los niveles hepáticos de triglicéridos:
25

Los compuestos se administraron una vez o varias veces durante el periodo de transición con niveles de dosis que se había previsto que eran eficaces comparando los resultados de los experimentos *in vitro* de afinidad por los receptores en muestras de laboratorio y en evaluaciones farmacocinéticas en el ganado. Los niveles de NEFA se determinaron mediante procedimientos estándar de laboratorio, por ejemplo, usando el kit comercial WAKO NEFA (Wako Chemical Co., EE.UU., Dallas, TX 994-75409) y el contenido de triglicéridos hepáticos se determinó usando el procedimiento tal como se describe en la bibliografía (J. K. Drackley, J. J. Veenhuizen, M. J. Richard y J. W. Young, J Dairy Sci, 1991, 74, 4254)).

Todos los animales se obtuvieron de una granja lechera comercial aproximadamente treinta días antes de la fecha de parto prevista. Las vacas se trasladaron a un edificio separado, aproximadamente 10-14 días antes de sus fechas de parto previstas y se cambiaron a dieta seca con TMR-Close-Up. La participación de los animales en el estudio comenzó aproximadamente 7 días antes de las fechas de parto previstas. Los animales se trasladaron al corral "experimental", se pesaron y se encerraron cada mañana en comadizas de alimentación. En ese momento, se administraron las dosis apropiadas y se obtuvieron las muestras de sangre apropiadas (véase la tabla a continuación).

98

92

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

Lo antes posible posparto (~ 30 minutos) la vaca se transfirió al establo de estabulación libre para la siguiente extracción de leche programada (6:00 h y 19:00 h). Los tratamientos de los animales posparto se administraron cada dos días hasta el día 8. Las muestras de NEFA antes y posparto se analizaron usando el kit de experimentación WAKO NEFA-C (nº 994-75409). Las biopsias hepáticas tras el parto se realizaron en todas las vacas los días 5, 10 y 14 posparto. Los tejidos se transportaron sobre hielo y se almacenaron congelados a -21°C. Al final del estudio, se analizaron los niveles hepáticos de

triglicéridos en las muestras usando el procedimiento descrito por Drackley, J. K. y cols. (1991, J Dairy Sci (74): 4254-4264).

Todos los animales tratados con el Compuesto Z, (éster 4-trifluorometilbencillico del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-5 1-carboxílico), exhibieron niveles de NEFA en suero significativamente menores desde el Día 1 (posparto) hasta el Día 6 del estudio comparados con los controles. Además, los animales del grupo de tratamiento T03 mostraron unos niveles de NEFA en suero significativamente menores comparados con los controles en todos los tiempos. Todas las posologías redujeron 10 significativamente los niveles de triglicéridos hepáticos comparados con el placebo en todos los tiempos medidos (Días 5, 10 y 14 posparto).

Cuerpos cetónicos

Los niveles de cuerpos cetónicos en suero pueden medirse por procedimientos estándar notorios para una persona de experiencia en la 15 técnica, por ejemplo, usando los kit disponibles comercialmente para este fin, que incluyen el kit Sigma BHBA con número de pedido 310-A.

Contenido de la leche:

Las máquinas para ensayar el contenido en proteína, grasa o lactosa en la leche están disponibles comercialmente (MilkoScan™ 50, MilkoScan™ 20 4000, MilkoScan™ FT 6000 disponibles en Foss Group). Las máquinas para ensayar el contenido en células somáticas están también disponibles comercialmente (Fossomatic™ FC, Fossomatic™ Minor disponibles en Foss Group).

Se asignaron ciento veinticuatro vacas Holstein preñadas no lactantes a 25 dos grupos de tratamiento (placebo y COMPUESTO a aproximadamente 0,5

mg/kg). Se dejó parir a los animales, se trataron mediante inyección subcutánea el día del parto y el día cinco posparto. Se registraron los casos de enfermedad y la producción láctea diaria durante los siguientes sesenta días. La producción de leche diaria media en las vacas tratadas aumentó de 41,8 a 5 43,2 kg/día ($p = 0,052$). También se produjo un efecto beneficioso significativo en la calidad de la leche (producción aumentada de proteína y lactosa, recuento de células somáticas disminuido)). Los resultados se muestran en la Figura 3 y en la Figura 4, en las que COMPUESTO representa el Compuesto Z.

Los compuestos que se usan en esta invención pueden administrarse 10 solos o combinados con uno u otros compuestos más de la invención o combinados con uno u otros fármacos más (o en forma de cualquier combinación de los mismos).

Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden mezclarse también con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos que se 15 seleccionan de sedantes, analgésicos, antiinflamatorios, analépticos, antibacterianos, antidiarreicos, antiendotoxinas, antifúngicos, estimulantes respiratorios, corticoesteroides, diuréticos, parasitocidas, preparaciones electrolíticas y suplementos nutricionales, promotores del crecimiento, hormonas y tratamientos de enfermedades metabólicas, proporcionando un 20 espectro todavía más amplio de utilidad veterinaria o agrícola.

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

Inhibidores de amilasa y/o glucosidasa del rumen, por ejemplo acarbosa,

Sedantes: agonistas alfa adrenérgicos, por ejemplo xilazina,

25 Analgésicos y antiinflamatorios: lignocaina, procaína, flunixinina,

oxitetraciclina, ketoprofeno, meloxicam y carprofeno.

Analépticos: etamifilina, doxapram, diprenorfina, hioscina, ketoprofeno, meloxicam, petidina, xilazina y butorfanol,

Antibacterianos: clortetraciclina, tylosina, amoxicilina, ampicilina, 5 aproamicina, cefquinoma, cefalexina, ácido clavulánico, florfenicol, danofloxacin, enrofloxacin, marbofloxacin, frameticina, procaína penicilina, procaína bencilpenicilina, benzatina penicilina, sulfadoxina, trimetoprim, sulfadimidina, baquiloprim, estreptomicina, dihidrostreptomicina, sulfametoxipiridazina, sulfametoxipuridazina, oxitetraciclina, flunixin, 10 tilmicosina, cloxacilina, etromicina, neomicina, nafcilina, aureomicina, lineomicina, cefoperazona, cefalonio, oxitetraciclina, formosulfatiazol, sulfadiazina y cinc.

Antidiarreicos: hioscina, dipirona, carbono, atapulgita, caolín, cáscara de isfágula,

15 Antiendotoxinas: flunixin, ketoprofeno,

Antifúngicos: enilconazol, natamicina,

Estimulantes respiratorios: florfenicol,

Corticoesteroides: dexametasona, betametasona,

Diuréticos: frusemida,

20 Parasitocidas: amitraz, deltametrina, moxidecina, doramectina, alfa cipermetrina, fenvalerato, eprinomectina, permetrina, ivermectina, abamectina, ricobendazol, levamisol, febantel, triclabendazol, fenbendazol, albendazol, netobimina, oxfenazol, oxiclozanida, nitroxinilo, morantel,

Preparaciones electrolíticas y suplementos nutricionales: dextrosa, 25 lactosa, propilenglicol, suero, glucosa, glicina, calcio, cobalto, cobre, yodo,

hierro, magnesio, manganeso, fósforo, selenio, cinc, biotina, vitamina B₁₂, vitamina E y otras vitaminas,

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

- 5 Hormonas: gonadotropina coriónica, gonadotropina de suero, atropina, melatonina, oxitocina, dinoprost, cloprostenol, etiproston, luprostitol, buserelina, estradiol, progesterona y somatotropina bovina,

Tratamientos de enfermedades metabólicas: gluconato cálcico, borogluconato cálcico, propilenglicol, sulfato magnésico.

- 10 Los compuestos de la invención pueden mezclarse también con uno o más compuestos o agentes biológicamente activos que se seleccionan de antiprotozoicos tales como imidocarb, remedios contra la hinchazón tales como dimeticona y poloxaleno y probióticos tales como lactobacilos y estreptococos.

- Otros compuestos que pueden mezclarse con los compuestos para usar en la invención incluyen colina protegida de rumen; DCAD, aminoácidos, por ejemplo glutamina, lisina, serina, metionina, alanina, aspartamina; probióticos por ejemplo propionibacteria; teicomicina A2; levaduras; glucocorticoides; precursores de glucosa, por ejemplo glucagón, propilenglicol, ácido propiónico, ésteres propílicos, alcohol propílico, lactosa, glicerol, piruvato; aceites vegetales, por ejemplo aceite de cártamo; aceites de pescado; ácidos grasos insaturados, por ejemplo CLA; extractos de algas (para aumentar los ácidos grasos omega); esteroides de plantas, por ejemplo ergosterol; alfa-cetoisocaproato; vitamina D; sales de calcio y magnesio; tratamientos de marcas misceláneas: Reassure, Rally, MEGALAC, Fermenten, Rumensin crc
- 20 bolus; y agentes antiinflamatorios misceláneos: prednisolona; ionóforos
- 25

45
97

antibióticos por ejemplo nigericina, tetronasina; antibióticos: cefamecina y metronidazol.

Como característica preferida de la presente invención, pueden combinarse inhibidores de alfa-amilasa y de alfa-glucosidasa, por ejemplo
5 acarbosa, con un compuesto agonista de PPAR descrito en la presente memoria, en particular un compuesto ejemplar o preferido, para usar de acuerdo con la presente invención.

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

15 Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán obvios para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª edición (Mack Publishing
20 Company, 1995).

Con respecto a su uso en los rumiantes, los compuestos pueden administrarse solos o en una formulación apropiada para el uso específico previsto. Las vías y procedimientos de administración de las formulaciones para usar de acuerdo con la presente invención, que se describieron al
25 completo en la presentación prioritaria de la presente solicitud de patente,

están publicados también en los documentos US 60/574171 y en el documento WO 04/048334, en las páginas 94-97 que se incorporan a la presente memoria como referencia.

Tales formulaciones se prepararan de forma convencional de acuerdo
5 con la práctica veterinaria estándar.

Estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en ellas, dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y el tipo de infección y el peso corporal del huésped. Para la administración parenteral, tópica y oral, los intervalos de dosis típicos del
10 ingrediente activo son de 0,05 a 5 mg por kg de peso corporal del animal. Preferiblemente, el intervalo es de 0,01 a 1 mg por kg.

Como alternativa, los compuestos pueden administrarse a un rumiante con el agua de beber o el alimento y para este fin puede prepararse un aditivo alimentario concentrado o premezcla para mezclar con la comida o bebida
15 normal del animal.

En tanto en cuanto puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que puedan combinarse convenientemente dos o más composiciones
20 farmacéuticas, conteniendo al menos una de las cuales un compuesto de acuerdo con la invención, en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

De este modo, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene
25 un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para

67

4.9

mantener separadas dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco con compartimentos, o paquete de aluminio con compartimentos. Un ejemplo de un kit de ese tipo es el familiar envase blíster usado para envasar comprimidos, cápsulas y similares.

- 5 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral para administrar las composiciones separadas con diferentes intervalos de dosis, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la aceptación, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y
- 10 puede proporcionarse con un, así denominado, recordatorio.

Para la administración a rumiantes, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 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

15 mg/kg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir sólo de 0,01 mg/kg a 1 mg/kg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas. El veterinario será capaz de determinar fácilmente las dosis para los rumiantes individuales de acuerdo con la edad, peso y necesidad.

Ejemplos de formulación

- 20 En las formulaciones siguientes, "ingrediente activo" quiere decir un compuesto usado en la presente invención.

Formulación 1: Solución para la administración parenteral

- 25 La solución del ingrediente activo se preparará de la forma siguiente:

98
100

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	1-750
Hidróxido potásico	0-75
Hidróxido sódico	0-75
Dihidrogenofosfato sódico	0-50
Hidrogenofosfato disódico	0-100
PVP	0-50
Metilparaben	0-40
Agua	hasta 5 ml

O

Formulación 2: Solución para la administración parenteral

La solución del ingrediente activo se preparará de la forma siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	1-750
Dihidrogenofosfato sódico	0-50
Hidrogenofosfato disódico	0-100
Metilparaben	0-40
Agua	hasta 5 ml

5

O

Formulación 3: Solución para la administración parenteral

La solución del ingrediente activo se preparará de la forma siguiente:

10

99
101

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente activo	1-500
Hidroxipropil β -ciclodextrina	10-4000
Metilparaben	0-40
Agua	hasta 5 ml

Formulación 4: Solución para la administración subcutánea

La solución del ingrediente activo se preparará de la forma siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg)
Ingrediente activo	1-500
Glicerolformal	100-10000

5

Formulación 5: Cápsulas de gelatina

Se preparan cápsulas de gelatina duras usando lo siguiente:

Ingrediente	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	1-500
Almidón, NF	0-1000
Almidón fluyente en polvo	0-250
Fluido de silicona de 350 centistokes (3,50 cm ² /s)	0-45

10 **Formulación 6: Comprimidos**

Se prepara una formulación de comprimido usando los ingredientes

100

102

siguientes:

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

Los componentes se mezclan y se comprimen formando comprimidos.

De forma alternativa, se preparan comprimidos que cada uno contiene 1-

5 500 mg de ingredientes activos de la forma siguiente:

Formulación 7: Comprimidos

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

Los ingredientes activos, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de EE.UU. de malla nº 45 y se mezclan meticulosamente. La solución

de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes que después se pasan por un tamiz de EE.UU. de malla nº 14. Los gránulos así producidos se secan a 50° - 60°C y se pasan por un tamiz de EE.UU. de malla nº 18. La carboximetilcelulosa sódica, el estearato magnésico y el talco, previamente

5 pasados por un tamiz de EE.UU. de malla nº 60, se añaden después a los gránulos que, después de mezclar, se comprimen en una máquina para la formación de comprimidos proporcionando comprimidos.

Se preparan suspensiones que cada una contiene 1-750 mg de ingrediente activo por dosis de 5 ml de la forma siguiente:

10 Formulación 4: Suspensiones

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

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de EE.UU. de malla nº 45 y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe formando una pasta lisa. La solución de ácido benzoico, el aroma y el colorante se diluyen

15 con parte del agua y se añaden agitando. Después se añade agua suficiente para producir el volumen necesario.

PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES GENERALES

Para mayor brevedad, la preparación de las Preparaciones y Ejemplos que se proporciona a continuación, que se describe completa en la presentación prioritaria de la presente solicitud de patente, está publicada
5 también en los documentos US 60/574171 y WO 04/048334. Todos los detalles experimentales se incorporan a la presente memoria como referencia.

Preparación 1: 3-(3-Metoxifenil)-1H-piperidina

Preparación 2: Ésteres alquílicos del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-ilfenoxi)propiónico

10 Preparación 3: Resolución de ésteres alquílicos del ácido 2-metil-2-(3-piperidin-3-ilfenoxi)propiónico

Ejemplo 1 - 2: Éster bencilico del ácido (3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

15 Ejemplo 1 - 12: Ácido (3-{1-[(3-metoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 22: Ácido (3-{1-[(4-metoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 32: Ácido (3-{1-[(4-fluorofenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

20 Ejemplo 1 - 4: Ácido 2-(3-{1-[(4-hidroxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 5: Ácido 2-(3-{1-(4-isopropilbenzoil)piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

25 Ejemplo 1 - 6: Ácido 2-(3-{1-[(2,4-dimetoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 7: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 1 - 8: Ácido 2-(3-{1-[3-(3-metoxifenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

5 Ejemplo 1 - 9: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-2-ilacetil)piperidin-3-il}fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 10: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-3-ilacetil)piperidin-3-il}fenoxi]propiónico

10 Ejemplo 1 - 11: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piridin-4-ilacetil)piperidin-3-il}fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 12: Ácido 2-{3-[1-ciclohexilacetilpiperidin-3-il}fenoxi]-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 13: Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

15 Ejemplo 1 - 14: Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 15: Ácido 2-{3-[1-isobutirilpiperidin-3-il}fenoxi]-2-metilpropiónico

20 Ejemplo 1 - 16: Ácido 2-metil-2-{3-[1-fenilacetilpiperidin-3-il}fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 17: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(3-fenilpropionil)piperidin-3-il}fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 18: Ácido 2-metil-2-{3-[1-m-tolilacetilpiperidin-3-il}fenoxi]propiónico

25 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-benzoilpiperidin-3-il)fenoxi]-2-

5 metilpropiónico

Ejemplo 1 - 22: Ácido 2-(3-{1-[(3-fluorofenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 23: Ácido 2-(3-{1-[(3-clorofenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

10 Ejemplo 1 - 24: Ácido 2-(3-{1-[(4-clorofenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 25: Ácido 2-metil-2-{3-[1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il]fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 26: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(3-piperidin-1-ilpropionil)piperidin-3-il]fenoxi]propiónico

15 Ejemplo 1 - 27: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(3-metilbutiril)piperidin-3-il]fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 28: Ácido 2-(3-{1-[(4-etoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

20 Ejemplo 1 - 29: Ácido 2-(3-{1-[(2-metoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 30: Ácido 2-metil-2-{3-(1-o-tolilacetilpiperidin-3-il)fenoxi]propiónico

Ejemplo 1 - 31: Ácido 2-metil-2-{3-(1-p-tolilacetilpiperidin-3-il)fenoxi]propiónico

25

105

107

Ejemplo 1 - 32: Ácido 2-(3-{1-[(3,5-dimetoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 33: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

5 Ejemplo 1 - 34: Ácido 2-(3-{1-[(3,5-Bis-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 35: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

10 Ejemplo 1 - 36: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(3-trifluorometoxifenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 1 - 37: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piperidin-1-ilacetil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

Ejemplo 1 - 38: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(morfolin-4-ilacetil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

15 Ejemplo 1 - 39: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(piperazin-1-ilacetil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

Ejemplo 1 - 40: Ácido 2-(3-{1-[(1H-benzoimidazol-2-il)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

20 Ejemplo 1 - 41: Ácido 2-(3-{1-(benzo[1,3]dioxol-5-ilacetil)piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 42: Ácido 2-(3-{1-[(2-hidroxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 43: Ácido 2-(3-{1-[(4-terc-butilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

25 Ejemplo 1 - 44: Ácido 2-(3-{1-[(4-etilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-

metilpropiónico

Ejemplo 1 - 45: Ácido 2-{3-[1-(4-isobutilbenzoi)]piperidin-3-il}fenoxi}-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 46: Ácido 2-(3-{1-[(4-isobutilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-

5 2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 47: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-trifluorometiletil)benzoi]]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 1 - 48: Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-terc-butilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

10 Ejemplo 1 - 49: Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 1 - 50: Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

15 Ejemplo 1 - 51: Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-terc-butilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 52: Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-ciclohexilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 53: Ácido (S)-2-(3-{1-[(4-metanosulfonilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

20 Ejemplo 1 - 54: Ácido (S)-2-(3-{1-(bifenil-4-ilacetil)piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 55: Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-(naftalen-2-ilacetil)piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

25 Ejemplo 1 - 56: Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 1 - 57: Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(naftalen-1-ilacetil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

Ejemplo 1 - 58: Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

5 Ejemplo 1 - 59: Ácido 2-{4-[1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 60: Ácido 2-metil-2-{4-[1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

10 Ejemplo 1 - 61: Ácido 2-{4-[1-(4-isopropilbenzoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

Ejemplo 1 - 62: Ácido 2-metil-2-{4-[1-(piridin-2-ilacetil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

Ejemplo 1 - 63: Ácido 2-{4-[1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

15 Ejemplo 1 - 64: Ácido (3-[1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il]fenoxi)acético

Ejemplo 2: Ácido 2-{3-[1-[(4-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

20 Ejemplo 2 - 1: Ácido 2-{3-[1-[2-(4-isopropilfenoxi)-2-metilpropionil]piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

Ejemplo 2 - 2: Ácido 2-metil-2-{3-[1-[(4-trifluorometoxifenoxi)acetil]piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

Ejemplo 2 - 3: Ácido (S)-2-{3-[1-[(4-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

25 Ejemplo 2 - 4: Ácido (R)-2-{3-[1-[(4-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-

108
110

il)fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 2 - 5: Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 2 - 6: Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 2 - 7: Ácido 2-(3-{1-[(3-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 2 - 8: Ácido 2-(3-{1-[(4-terc-butilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

10 Ejemplo 2 - 9: Ácido 2-metil-2-[3-(1-m-toliloxiacetilpiperidin-3-il)fenoxi]propiónico

Ejemplo 2 - 10: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(3-trifluorometilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 2 - 11: Ácido (S)-2-(3-{1-[(3-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 3: Ácido 2-(3-{1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico

Ejemplo 3 - 1: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

20 Ejemplo 3 - 2: Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometoxifenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 4: Éster 4-isopropilfenílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 4 - 1: Éster 3-isopropilfenílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

25

409
111

Ejemplo 4 - 2: Éster 4-terc-butilfenílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 4 - 3: Éster 4-isopropilfenílico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

5 Ejemplo 4 - 4: Éster 4-isopropilfenílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5: Éster 4-isopropilbencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

10 Ejemplo 5 - 1: Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 2: Éster 4-isopropilbencílico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 3: Éster 4-isopropilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

15 Ejemplo 5 - 4: Éster 4-ciclohexilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 5: Éster 4-etilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

20 Ejemplo 5 - 6: Éster 3-trifluorometilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 7: Éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 8: Éster bencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

25 Ejemplo 5 - 9: Éster 4-fluorobencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-

metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 10: Éster 4-fluoro-3-trifluorometilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 11: Éster 3-fluoro-4-trifluorometilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 5 - 12: Éster 3-trifluorometoxibencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 6: Éster 4-isopropilbencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

10 Ejemplo 6 - 1: Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 6 - 2: Éster 4-ciclopropilbencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 7: Éster metílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 7 - 1: Éster 2-metoxietílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 7 - 2: Éster isopropílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

20 Ejemplo 7 - 3: Éster etílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 7 - 4: Éster isobutílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 7 - 5: Éster ciclohexilmetílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico

25

Ejemplo 8: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometilbencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

Los ejemplos 8-1 a 8-6 se prepararon a partir de materiales de partida análogos usando procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 8.

5 **Ejemplo 8 - 1: Ácido 2-{3-[1-(4-isopropilbencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico**

Ejemplo 8 - 2: Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxibencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico

10 **Ejemplo 8 - 3: Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxibencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}propiónico**

Ejemplo 8 - 4: Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropilbencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

Ejemplo 8 - 5: Ácido (S)-2-{3-[1-(ciclohexilmetilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico

15 **Ejemplo 8 - 6: Ácido 2-{3-[1-(4-isopropilfenilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-metilpropiónico**

Ejemplo 9: Éster 4-trifluorometilbencillico del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico

20 **Ejemplo 9 - 1: Ácido (R)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico**

Ejemplo 9 - 2: Ácido (S)-2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 3: Ácido 2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico

25 **Ejemplo 9 - 4: Éster 4-trifluorometilbencillico del ácido (S)-3-(3-carboxi-4-**

metilfenil)piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 9 - 5: Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido 3-(3-carboxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 9 - 6: Ácido 2-metil-5-{1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 7: Ácido 5-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}-2-metilbenzoico

Ejemplo 9 - 8: Ácido 2-metil-5-{1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 9: Ácido 2-metil-5-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)acriloil]piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 10: Ácido 5-{1-[3-(4-isopropilfenil)acriloil]piperidin-3-il}-2-metilbenzoico

Ejemplo 9 - 11: Ácido 2-metil-5-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 12: Ácido 5-{1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il}-2-metilbenzoico

Ejemplo 9 - 13: Éster 4-isopropilbencilico del ácido 3-(3-carboxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 9 - 14: Ácido (R)-2-metil-5-{1-(4-trifluorometilbencilcarbamoil)piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 15: Ácido (S)-2-metil-5-{1-(4-trifluorometilbencilcarbamoil)piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 16: Éster 2-(4-trifluorometilfenil)etilico del ácido (R)-3-(3-carboxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico

- Ejemplo 9 - 17: Ácido 2-metil-4-{1-(4-trifluorometilbenzoil)piperidin-3-il}benzoico
- Ejemplo 9 - 18: Ácido 2-metil-4-{1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-il}benzoico
- 5 Ejemplo 9 - 19: Ácido 2-metil-4-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)acrilol]piperidin-3-il}benzoico
- Ejemplo 9 - 20: Ácido 2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico
- Ejemplo 9 - 21: Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido 3-(4-carboxi-3-
10 metilfenil)piperidin-1-carboxílico
- Ejemplo 9 - 22: Ácido 4-{1-(4-isopropilbenzoil)piperidin-3-il}-2-metilbenzoico
- Ejemplo 9 - 23: Ácido 4-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}-2-metilbenzoico.
- 15 Ejemplo 9 - 24: Ácido 4-{1-[3-(4-isopropilfenil)acrilol]piperidin-3-il}-2-metilbenzoico
- Ejemplo 9 - 25: Éster 4-isopropilbencilico del ácido 3-(4-carboxi-3-metilfenil)piperidin-1-carboxílico
- Ejemplo 9 - 26: Ácido 2-metil-4-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperidin-3-il}benzoico
- 20 Ejemplo 9 - 27: Ácido 4-{1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il}-2-metilbenzoico
- Ejemplo 9 - 28: isómero del ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico a partir del ácido L
25 tartárico

Ejemplo 9 - 29: isómero del ácido 2-metoxi-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico a partir del ácido D tartárico

Ejemplo 9 - 30: Ácido 2-fluoro-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}benzoico

Ejemplo 9 - 31: Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido 3-(3-carboxi-4-fluorofenil)piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 10: {3-[4-Metil-3-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piperidin-1-il}-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-il]metanona

10 Ejemplo 11: (S)-2-Metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-

Ejemplo 11 - 1: Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico

15 Ejemplo 11 - 2: Ácido (R)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 11 - 3: Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico

Los Ejemplos 11-4, 11-5 y 11-6 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 11 y 11-1.

20 Ejemplo 11 - 4: Ácido 2-metil-2-(2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico

Ejemplo 11 - 5: Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido 3-[4-(1-carboxi-1-metiletoxi)-3-metilfenil]piperidin-1-carboxílico

25 Ejemplo 11 - 6: Éster 2-(4-trifluorometilfenil)etilico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico y éster 2-(4-

trifluorometilfenil)etilico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 12: Ácido (S)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)acético.

5 Ejemplo 12 - 2: Ácido (R)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)acético.

Ejemplo 12 - 3: Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (R)-3-(3-carboximetoxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico

10 Ejemplo 12 - 4: Ácido (2-metil-4-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)acético.

Ejemplo 12 - 5: Ácido 3-(4-carboximetoxi-3-metilfenil)piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 13: C,C,C-Trifluoro-N-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenil)metanosulfonamida

15 Ejemplo 13 - 1: Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido [3-(carboximetilamino)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico

Ejemplo 13 - 2: Ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenilamino)acético

#6

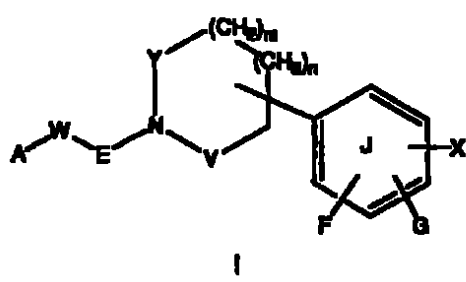
118

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REVINDICACIONES

5

1. El uso de un compuesto de la fórmula I:



un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o
10 una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco;

en la que m y n son cada uno independientemente uno o dos;

V e Y son cada uno independientemente a) metileno o b) carbonilo;

F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno, b) halo, c) alquilo

15 C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₆, e) hidroxilo, f) alcoxi C₁-C₄ o g) (alquil C₁-C₄)tio;

X es a) -Z o b) -B-C(R¹R²)-Z;

B es a) oxi, b) tio, c) sulfinilo, d) sulfonilo, e) metileno, o f) -N(H)-;

Z es a) -C(O)OH, b) -C(O)O-(alquilo C₁-C₄), c) -C(O)O-(alquil C₀-C₄)arilo,

20 d) -C(O)-NH₂, e) hidroxiaminocarbonilo, f) tetrazolilo, g) tetrazolilaminocarbonilo, h) 4,5-dihidro-5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, i) 3-

oxoisoxazolidin-4-il-aminocarbonilo, j) $-C(O)N(H)SO_2R^4$, o k) $-NHSO_2R^4$; en el que R^4 es a) alquilo C_1-C_6 , b) amino o c) mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_6)amino, en el que los sustituyentes alquilo C_1-C_6 en R^4 están opcionalmente sustituidos independientemente con de uno a nueve fluoros;

5 R^1 es a) H, b) alquilo C_1-C_4 , o c) cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^2 es a) H, b) cicloalquilo C_3-C_6 o c) una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno a cuatro miembros total o parcialmente saturada o totalmente insaturada; en el que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos puede(n) ser opcionalmente reemplazado(s) por uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y azufre; y en el que el azufre está opcionalmente monosustituido o disustituido con oxo;

10 en la que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos en R^2 está(n) opcionalmente sustituido(s) independientemente como sigue: a) el/los carbono(s) está(n) opcionalmente monosustituido(s), disustituido(s) o trisustituido(s) independientemente con halo, b) el/los carbono(s) está(n) 15 opcionalmente monosustituido(s) con hidroxil o alcoxi C_1-C_4 y c) el/los carbono(s) está(n) opcionalmente monosustituido(s) con oxo; y

en la que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos en R^2 está(n) opcionalmente monosustituido(s) con Q;

20 en la que Q es un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno o es un anillo bicíclico que consiste en dos anillos condensados de tres a seis miembros parcial o totalmente saturados o totalmente insaturados, 25 que se toman independientemente; en el que el anillo bicíclico opcionalmente

tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en la que el anillo Q está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) halo, b) alquenilo C₂-C₆, c) alquilo C₁-C₆, d) hidroxi, e) alcoxi C₁-C₆, f) (alquil C₁-C₄)tio, g) amino, h) nitro, i) ciano, j) oxo, k) carboxi, l) (alquil C₁-C₆)oxicarbonilo, o m) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que los sustituyentes alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ del anillo Q están opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos independientemente con a) halo, b) hidroxi, c) alcoxi C₁-C₆, d) (alquil C₁-C₄)tio, e) amino, f) nitro, g) ciano, h) oxo, i) carboxi, j) (alquil C₁-C₆)oxicarbonilo o k) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que el sustituyente alquilo C₁-C₆ que está en el anillo Q está opcionalmente sustituido también con de uno a nueve fluoros;

o en la que R¹ y R² están unidos formando un anillo carbocíclico completamente saturado de tres a seis miembros, que opcionalmente tiene un heteroátomo que se selecciona de oxígeno, azufre y nitrógeno formando un anillo heterocíclico;

E es a) carbonilo, b) sulfonilo o c) metileno;

W es a) un enlace, b) carbonilo, c) -N(H)-, d) -N(alquil C₁-C₄)-, e) alquenilo C₂-C₆, f) oxi, g) -(alquil C₁-C₄)-O-, h) -NH-(alquil C₁-C₄)-, o i) -(alquil C₁-C₆)-; en el que los grupos alquilo C₁-C₆ y alquenilo C₂-C₆ de W pueden estar opcionalmente monosustituidos o disustituidos independientemente con a) oxo, b) halo, c) (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, d) alquilo C₁-C₆, e) alquenilo C₂-C₆, f) cicloalquilo C₃-C₇, g) hidroxi, h) alcoxi C₁-C₆, i) (alquil C₁-C₄)tio, j) amino, k) ciano, l) nitro, m) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino, o n) -NH-(alquil C₁-

121

C)amino;

o en la que W es CR^7R^8 , en el que R^7 y R^8 están unidos formando un anillo carbocíclico totalmente saturado de tres a seis miembros;

A es a) mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_8)amino, b) (alcanoil C_2-C_8)amino,
5 c) alcoxi C_1-C_8 , d) un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno o e) un anillo bicíclico que consiste en dos anillos condensados de tres a seis miembros parcial o totalmente saturados o totalmente insaturados,
10 que se toman independientemente; en el que el anillo bicíclico opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; y

en la que el anillo A está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) oxo, b) carboxi, c) halo, d) (alcoxi C_1-C_8)carbonilo, e) alquilo C_1-C_8 , f) alquenilo C_2-C_8 , g) cicloalquilo C_3-C_7 , h) (cicloalquil C_3-C_7)alquilo C_1-C_8 , i) hidroxí, j) alcoxi C_1-C_8 , k) (alquil C_1-C_4)tio, l) (alquil C_1-C_4)sulfonilo, m) amino, n) ciano, o) nitro o p) mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_8)amino; en el que los sustituyentes alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8 del anillo A están también opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos
15 independientemente con a) halo, b) hidroxí, c) alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C_3-C_8 , e) alcoxi C_1-C_8 , f) amino, o g) mono-N- o di-N,N-(alquil C_1-C_8)amino;

o en la que el anillo A está opcionalmente monosustituido con un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado
25 que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan

independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; también en la que este anillo de tres a ocho miembros está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) halo, b) hidroxí, c) alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₇, e) 5 alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, f) amino, g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino, o h) (alquil C₁-C₄)tio;

con la condición de que:

1) cuando V e Y son cada uno metileno y m y n están cada uno formando un anillo piperidinilo de seis miembros, este anillo está sustituido con 10 el anillo fenilo (designado como J) en una posición distinta de la 4;

2) cuando E es carbonilo, W es un enlace y X es -B-C(R¹R²)-Z, en el que R¹ y R² son cada uno hidrógeno, B es -O- o -N(H)- y Z es -C(O)OH o -C(O)O- alquilo C₁-C₄, entonces uno de F o G debe ser a) -alquilo C₁-C₄, b) cicloalquilo C₃-C₈, c) alcoxi C₁-C₄ o d) (alquil C₁-C₄)tio,

15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición adicional de que:

20 cuando E es carbonilo, W es un enlace, X es -Z, y Z es -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁-C₄-, -C(O)NH₂, entonces uno de F o G debe ser a) -alquilo C₁-C₄, b) cicloalquilo C₃-C₈, c) alcoxi C₁-C₄ o d) (alquil C₁-C₄)tio.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

25 V e Y son cada uno metileno o uno de V e Y es carbonilo y el otro es

127

123

metileno;

E es carbonilo;

W es a) un enlace, b) oxi, c) -N(H)-, d) -N(H)-(alquil C₁-C₄)-, e) -(alquil C₁-C₄)-, f) -(alquil C₁-C₄)-O- o g) -CR⁷R⁸- en el que R⁷ y R⁸ están unidos
5 formando un anillo carbocíclico de tres miembros totalmente saturado; y

A es un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno;

en el que el anillo A está opcionalmente monosustituido, disustituido o
10 trisustituido independientemente con a) oxo, b) carboxi, c) halo, d) (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, e) alquilo C₁-C₆, f) alquenilo C₂-C₆, g) cicloalquilo C₃-C₇, h) (cicloalquil C₃-C₇)alquilo C₁-C₆, i) hidroxí, j) alcoxi C₁-C₆, k) (alquil C₁-C₄)tio, l) (alquil C₁-C₄)sulfonilo, m) amino, n) ciano, o) nitro o p) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino; en el que los sustituyentes alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ del anillo
15 A están también opcionalmente monosustituidos, disustituidos o trisustituidos independientemente con a) halo, b) hidroxí, c) alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₆, e) alcoxi C₁-C₆, f) amino, o g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino;

o en el que el anillo A está opcionalmente monosustituido con un anillo
20 de tres a ocho miembros parcial o totalmente saturado o totalmente insaturado, que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno; también en el que este anillo de tres a ocho miembros está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido independientemente con a) halo, b) hidroxí, c) alquilo C₁-C₆
25 opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, d) cicloalquilo C₃-C₇, e)

alcoxi C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a nueve fluoros, f) amino, g) mono-N- o di-N,N-(alquil C₁-C₆)amino, o h) (alquil C₁-C₄)tio.

4. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 3, en el que:

- 5 A es a) fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos 1) -alquilo C₁-C₆, 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) -alcoxi C₁-C₆, 5) cicloalquilo C₃-C₇, 6) halo, 7) -(alquil C₁-C₄)tio u 8) hidroxí; o b) tiazolilo opcionalmente sustituido independientemente con 1) uno o dos metilo o 2) fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos a) -alquilo C₁-C₆, b) -CF₃, c) -
- 10 OCF₃, d) -alcoxi C₁-C₆, e) cicloalquilo C₃-C₇, f) halo, g) -(alquil C₁-C₄)tio o h) hidroxí;

F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno, b) halo, c) alquilo C₁-C₄ o d) alcoxi C₁-C₄;

X es a) -Z o b) -B-C(R¹R²)-Z;

- 15 B es a) oxi, b) tio o c) -N(H)-;

Z es a) -C(O)OH, b) -C(O)O-alquilo C₁-C₄, c) -C(O)NH₂ o d) tetrazolilo;

R¹ es a) hidrógeno o b) metilo; y

- R² es a) hidrógeno o b) una cadena de carbonos lineal o ramificada de uno o cuatro miembros total o parcialmente saturada o totalmente insaturada;
- 20 en el que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos puede(n) ser opcionalmente reemplazado(s) por uno o dos heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno y azufre;

en el que el/los carbono(s) de la cadena de carbonos en R² está(n) opcionalmente monosustituido(s) con Q;

- 25 en el que Q es un anillo de tres a ocho miembros parcial o totalmente

saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno.

5. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que:

R^1 es a) hidrógeno o b) metilo;

R^2 es a) hidrógeno, b) metilo o c) $-O-CH_2$ -fenilo;

m es uno, n es uno y V e Y son cada uno metileno formando un anillo

10 piperidinilo;

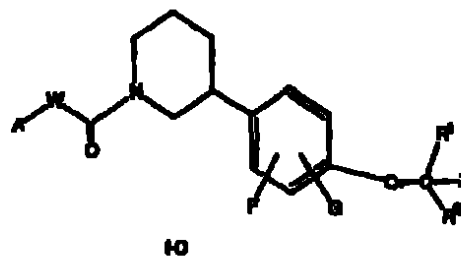
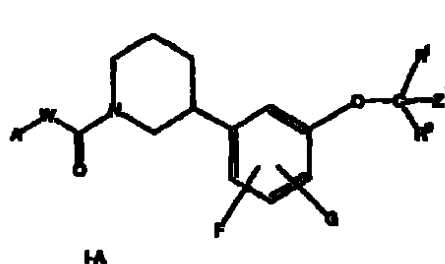
X es $-B-C(R^1R^2)-Z$;

B es oxi; y

el anillo fenilo (designado J) está unido en la posición 3 del anillo piperidinilo.

15

6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, en el que el compuesto de la fórmula I es de la fórmula I-A o de la fórmula I-C:



en las que R^1 y R^2 son cada uno independientemente a) hidrógeno o b)

20 metilo;

F y G son cada uno independientemente a) hidrógeno o b) metilo; y

Z es -C(O)OH.

7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 3 a 6, en el que:

5 W es a) oxi, b)-N(H)-, c) -N(H)-(alquil C₁-C₄)-, d) -(alquil C₁-C₄)- o e) -(alquil C₁-C₄)-O; y A es fenilo opcionalmente sustituido con a) alquilo C₁-C₄, b) -CF₃, c) -OCF₃, d) -alcoxi C₁-C₄, e) ciclopropilo, f) halo, g) -(alquil C₁-C₄)tio o h) hidroxi; o

10 W es un enlace; y A es tiazolilo opcionalmente sustituido con a) uno o dos -metilo, o b) -fenilo opcionalmente sustituido con 1) -alquilo C₁-C₄, 2) -CF₃, 3) -OCF₃, 4) alcoxi C₁-C₄, 5) ciclopropilo, 6) halo o 7) (alquil C₁-C₄)tio.

8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que:

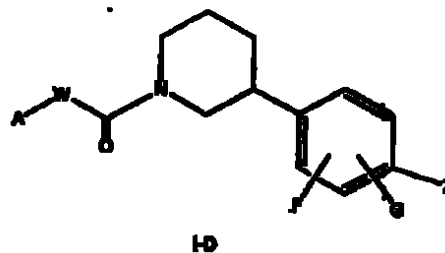
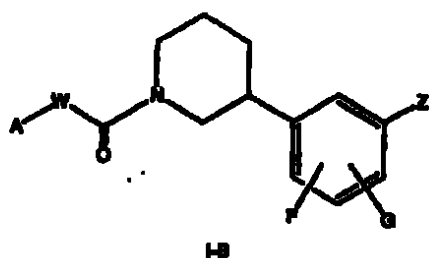
15 m es uno, n es uno y V e Y son cada uno metileno formando un anillo piperidinilo;

X es -Z;

y

20 el anillo fenilo (designado J) está unido en la posición 3 del anillo piperidinilo.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 de un compuesto de la reivindicación 8 de la fórmula I-B o la fórmula I-D



en el que F y G son cada uno a) hidrógeno, b) metilo, c) fluoro o d) metoxi; y

Z es a) $-C(O)OH$, b) $-C(O)O-(\text{alquilo } C_1-C_4)$ o c) $-C(O)NH_2$.

5

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que

W es a) $-(\text{alquil } C_1-C_4)-$ o b) $-(\text{alquil } C_1-C_4)-O-$; y A es fenilo opcionalmente sustituido con a) $-\text{alquilo } C_1-C_4$, b) $-CF_3$, c) $-OCF_3$, d) $-\text{alcoxi } C_1-C_4$, e) ciclopropilo, f) halo, g) $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{tio}$, o h) hidroxi.

10 o

W es un enlace; y A es a) tiazolilo opcionalmente sustituido con 1) uno o dos $-\text{metilo}$, o 2) $-\text{fenilo}$ opcionalmente sustituido con i) $-\text{alquilo } C_1-C_4$, ii) $-CF_3$, iii) $-OCF_3$, iv) $-\text{alcoxi } C_1-C_4$, v) $-\text{ciclopropilo}$ o vi) $-\text{halo}$; o b) $-\text{fenilo}$ opcionalmente sustituido con 1) $-\text{alquilo } C_1-C_4$, 2) $-CF_3$, 3) $-OCF_3$, 4) $-\text{alcoxi } C_1-C_4$, 5)

15 $-\text{ciclopropilo}$, 6) $-\text{halo}$ o 7) $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{tio}$.

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 a 7, en el que el compuesto de la fórmula I se selecciona de:

Ácido 2-{3-[1-(4-isopropilfenilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-

20 metilpropiónico;

Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropilfenilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-

126

128

	metilpropiónico;	
	Ácido	(R)-2-{3-[1-(4-isopropilfenilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-
	metilpropiónico;	
	Ácido	2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-
5	il}fenoxi)propiónico;	
	Ácido	(S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-
	il}fenoxi)propiónico;	
	Ácido	(R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometilfenil)acetil]piperidin-3-
	il}fenoxi)propiónico;	
10	Ácido	2-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
	metilpropiónico;	
	Ácido	(S)-2-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
	metilpropiónico;	
	Ácido	(R)-2-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
15	metilpropiónico;	
	Ácido	2-(3-{1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
	metilpropiónico;	
	Ácido	(S)-2-(3-{1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
	metilpropiónico;	
20	Ácido	(R)-2-(3-{1-[3-(4-isopropilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
	metilpropiónico;	
	Ácido	2-(3-{1-[(4-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
	metilpropiónico;	
	Ácido	(S)-2-(3-{1-[(4-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-
25	metilpropiónico;	

- Ácido (R)-2-(3-{1-[(4-isopropilfenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- Ácido 2-(3-{1-[2-(4-isopropilfenoxi)-2-metilpropionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- 5 Ácido (S)-2-(3-{1-[2-(4-isopropilfenoxi)-2-metilpropionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- Ácido (R)-2-(3-{1-[2-(4-isopropilfenoxi)-2-metilpropionil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- Ácido 2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperidin-3-
10 il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- 15 Ácido 2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenoxi)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenoxi)acetil]piperidin-3-
20 il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)acético;
- Ácido (S)-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)acético;
- Ácido (R)-(3-{1-[(4-isopropilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)acético;
- Éster 4-isopropilfenílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-
25 metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;

- Éster

4-isopropilfenílico

del

ácido

(S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster

4-isopropilfenílico

del

ácido

(R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- 5

Ácido

(S)-2-(3-{1-[(4-terc-butilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- Ácido

(R)-2-(3-{1-[(4-terc-butilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- Ácido

2-(3-{1-[(4-terc-butilfenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)-2-metilpropiónico;
- 10

Ácido

(S)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido

(R)-2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- 15

Ácido

2-metil-2-(3-{1-[(4-trifluorometoxifenil)acetil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Éster

4-isopropilbencílico

del

ácido

(S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- 20

Éster

4-isopropilbencílico

del

ácido

(R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster

4-isopropilbencílico

del

ácido

3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster

4-isopropilfenílico

del

ácido

(S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- 25

Éster

4-isopropilfenílico

del

ácido

(R)-3-[3-(1-carboxi-1-

129

131

- metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-isopropilbencilico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-
- metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Ácido 2-{3-[1-(4-isopropilbencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-
- 5 metilpropiónico;
- Ácido (S)-2-{3-[1-(4-isopropilbencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-
- metilpropiónico;
- Ácido (R)-2-{3-[1-(4-isopropilbencilcarbamoil)piperidin-3-il]fenoxi}-2-
- metilpropiónico;
- 10 Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-
- metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-
- metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencilico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-
- 15 metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Ácido (S)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxibencilcarbamoil)piperidin-3-
- il]fenoxi}propiónico;
- Ácido (R)-2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxibencilcarbamoil)piperidin-3-
- il]fenoxi}propiónico;
- 20 Ácido 2-metil-2-{3-[1-(4-trifluorometoxibencilcarbamoil)piperidin-3-
- il]fenoxi}propiónico;
- Éster 4-ciclopropilbencilico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-
- metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-ciclopropilbencilico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-
- 25 metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;

- Éster 4-ciclopropilbencílico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (S)-3-(3-carboximetoxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico;
- 5 Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (R)-3-(3-carboximetoxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido 3-(3-carboximetoxi-4-metilfenil)piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-
- 10 4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico;
- Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico;
- 15 Ácido (S)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (R)-2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido 2-metil-2-(3-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-
- 20 carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)propiónico;
- Ácido (S)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)acético;
- Ácido (R)-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il}fenoxi)acético;
- 25 Ácido (2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-

carbonil]piperidin-3-il]fenoxi)acético;

Ácido (S)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]fenoxi)propiónico;

5 Ácido (R)-2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]fenoxi)propiónico;

Ácido 2-metil-2-(2-metil-5-{1-[4-metil-2-(4-trifluorometilfenil)tiazol-5-carbonil]piperidin-3-il]fenoxi)propiónico;

Éster 3-trifluorometilbencilico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;

10 Éster 3-trifluorometilbencilico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;

Éster 3-trifluorometilbencilico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenil]piperidin-1-carboxílico;

15 Éster 2-(4-trifluorometilfenil)etilico del ácido (S)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico;

Éster 2-(4-trifluorometilfenil)etilico del ácido (R)-3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico; y

Éster 2-(4-trifluorometilfenil)etilico del ácido 3-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)-4-metilfenil]piperidin-1-carboxílico.

20

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedad de rumiantes asociada a balance energético negativo en los rumiantes.

25 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que la enfermedad de

rumiantes asociada a balance energético negativo en los rumiantes se selecciona de síndrome de hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de placenta, 5 desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja, cojera, acidosis subaguda del rumen e ingesta inadecuada de nutrientes asociada al estrés.

14. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en 10 el que el compuesto de la fórmula I se administra durante el periodo desde 30 días preparto a 70 días posparto.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto de la fórmula I se administra hasta tres veces durante los primeros siete días 15 posparto.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el compuesto de la fórmula I se administra una vez durante las primeras 24 horas posparto.

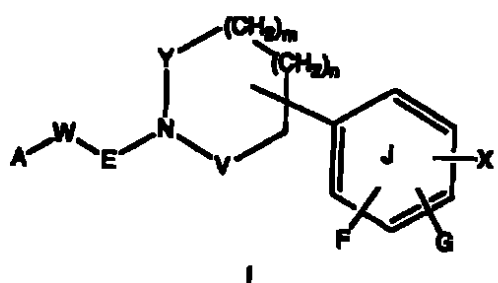
20 17. El uso tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en la fabricación de un medicamento para aumentar la calidad de la leche y/o la producción de leche en los rumiantes.

18. El uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el rumiante es una 25 vaca lechera.

RESUMEN

Uso novedoso

El uso de un compuesto de la fórmula I:



5

un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes.

10

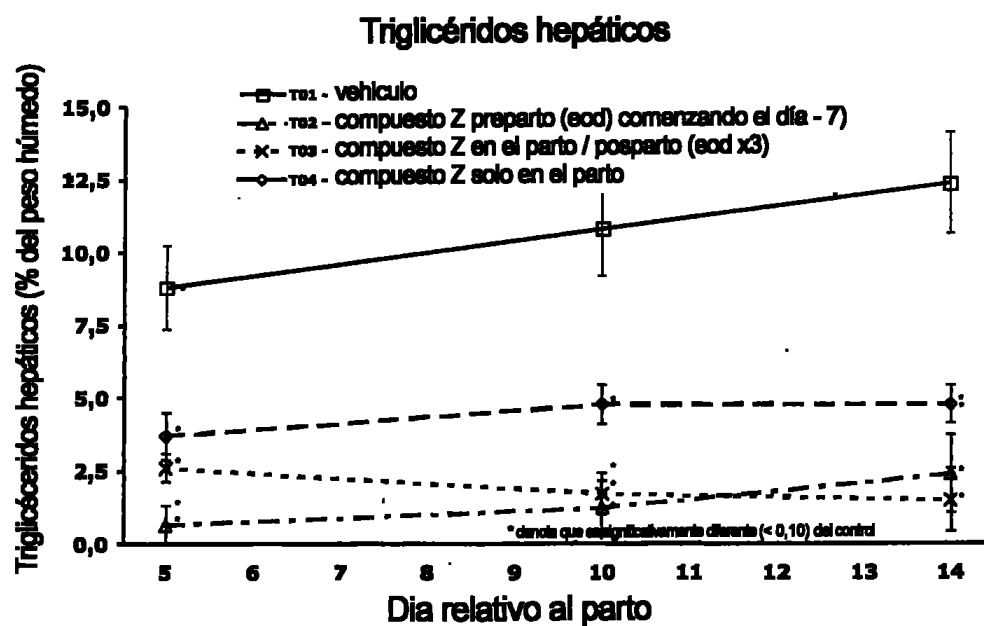
El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedad de rumiantes asociada a balance energético negativo en los rumiantes, en el que, preferiblemente, la enfermedad de rumiantes asociada a balance energético negativo en los rumiantes se selecciona de síndrome de

15

hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de placenta, desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja y cojera.

20

FIGURA 1

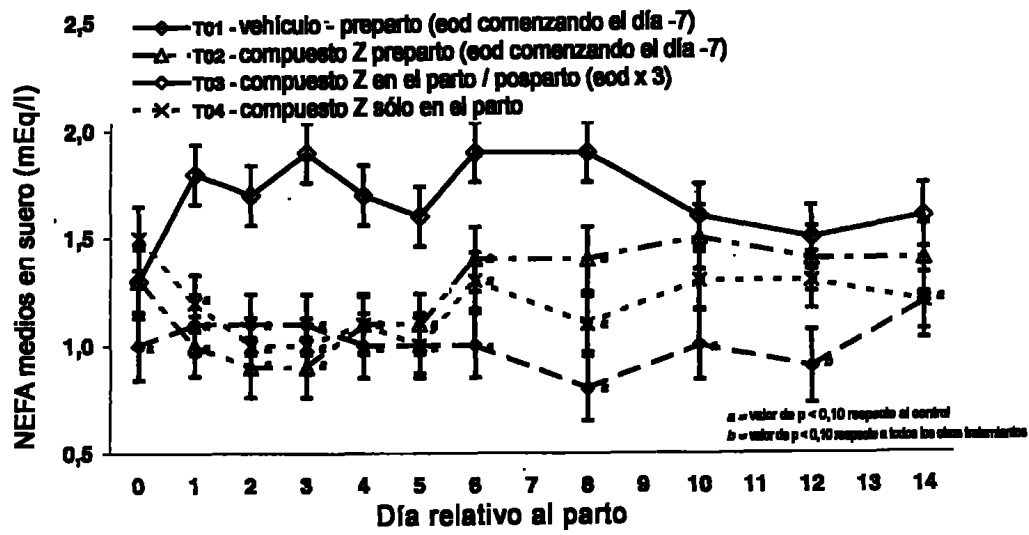


78

136

FIGURA 2

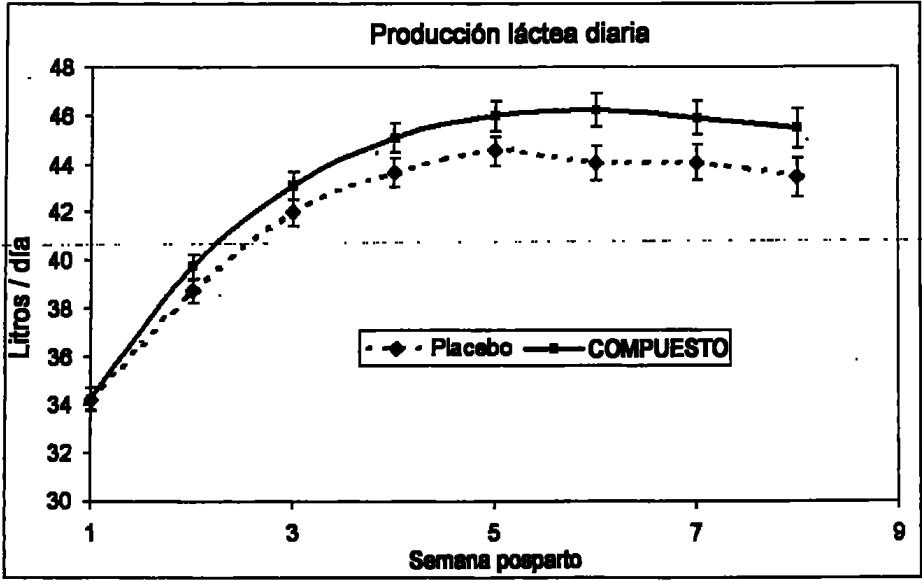
NEFA en suero



79

125

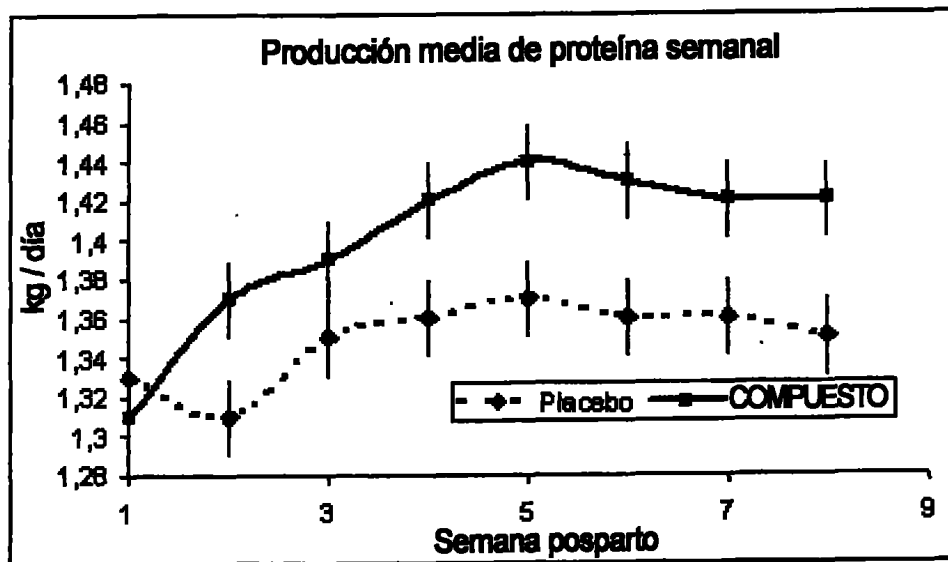
FIGURA 3



08

138

FIGURA 4



5

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

140

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 [/]
- ◆ 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 24 de Nov 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-119249- -00000-0000
Fec: 2006-11-24 17:28:21 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Evs: 378 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folio: 127

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

141

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

2 **S LICITANTE (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: MARCUS EUGENE KEHRLI, Jr.

Dirección: Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT 13 9NJ, Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

3 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001438 Fecha Mayo 13, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/115389 A2 Fecha Diciembre 8, 2005

4 **Título (54) USO NOVEDOSO**

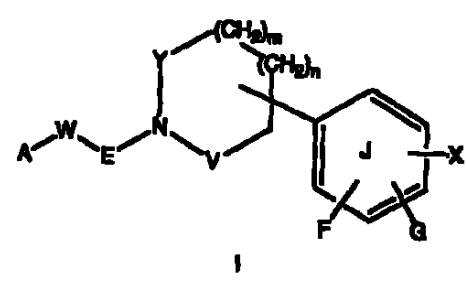
Clasificación Internacional (51) A61K 31/451, A61P 3/00, 3/06

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ N ☐	<u>US</u>	<u>Mayo 25, 2004</u> ✓	<u>60/574.171</u>

5 **Comprobante de pago No.** 06 -89.393 **Fecha** Noviembre 21, 2006

RESUMEN
Uso novedoso

El uso de un compuesto de la fórmula I:



- 5 un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo del balance energético negativo en los rumiantes.
- 10 El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo, profiláctico o curativo de enfermedad de rumiantes asociada a balance energético negativo en los rumiantes, en el que, preferiblemente, la enfermedad de rumiantes asociada a balance energético negativo en los rumiantes se selecciona de síndrome de
- 15 hígado graso, distocia, disfunción inmunitaria, función inmunitaria alterada, toxificación, cetosis primaria, cetosis secundaria, síndrome de la vaca calda, indigestión, inapetencia, retención de placenta, desplazamiento de abomaso, mastitis, (endo)metritis, infertilidad, fertilidad baja y cojera.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

143

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS, INC.

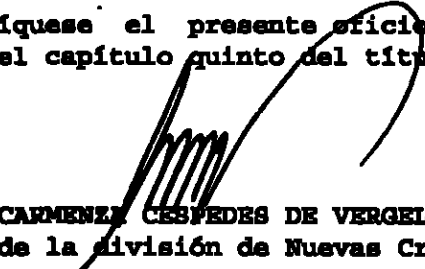
REFERENCIA	Radicación No.	6 119249
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001438
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	2568

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. 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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 FEB. 2007,
lerazo