



QF



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

INVENTARIO

SOLICITUD DE

PCT

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

08 2692

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: NUEVO DERIVADO DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA CON MEJORES PROPIEDADES, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTE COMPUESTO Y SU USO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 281/10 //A 61P3/06
A 61K31/554

71. SOLICITANTE: SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

DOMICILIO: Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main - ALEMANIA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

14 ENE. 2008

SS



No. 08-002692- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:37:33

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 52

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE 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: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**Dirección: **D-65929 Frankfurt am Main ALEMANIA**Domicilio: **Frankfurt ALEMANIA**Lugar de Constitución: **ALEMANIA**

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)Nombre: **LUIS PATIÑO LEYVA**Dirección: **Carrera 11A No. 94-76, Of. 308**Teléfono: **616 1948** Fax: **616 3976**E-mail: **GUSTAVO HOLLMANN@etb.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

2.930.616

TPA

2698

④

INVENTOR (ES) (72)

Wendelin FRICK**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA****Heiner GLOMBIK****Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA****Hubert HEUER****Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA****Hans-Ludwig SCHAEFER****Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA****Stefan THEIS****Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
ALEMANIA**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/006849

Fecha

13/07/2006

Publicación Internacional No.

WO 2007/009656 A2

Fecha

25/01/2007

⑥

Título (54)

NUEVO DERIVADO DE 1,1-DIOXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA CON MEJORES PROPIEDADES, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTE COMPUESTO Y SU USO.

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 281/10

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐**DE****15/07/2005****10 2005 033 100.9**

⑨

Comprobante de pago No.

08-3461

Fecha

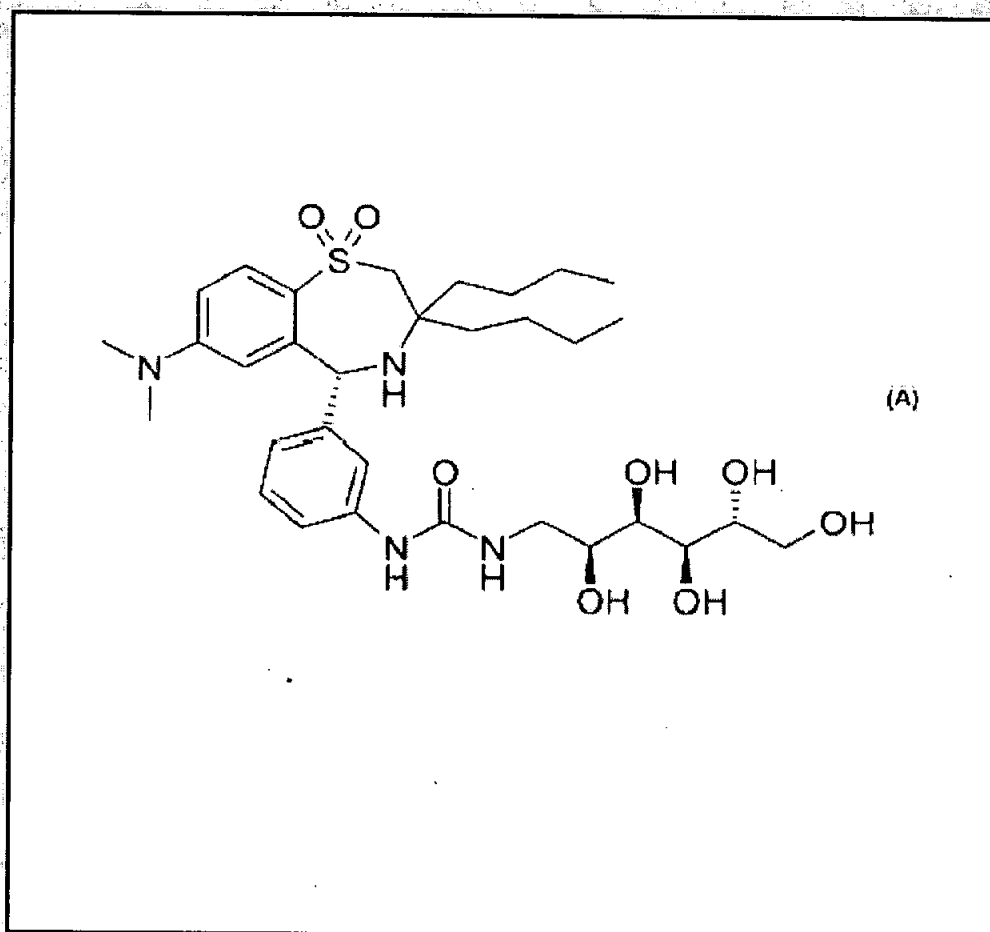
14/01/2008

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, junto con la sustitución del mismo a mi favor
☐ 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 12x12
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
☒ Otros Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATIÑO LEYVA

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

14 FEB 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 3,461
FECHA : ENERO 14 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002692- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:37:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4583472	14/01/2008	103,000.00
GUSTAVO HOLLMANN G	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4583473	14/01/2008	1,002,000.00

***** CONCEPTO *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned _____, acting on behalf of and representing of _____ domiciled _____ in, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on patent matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to patents.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by Law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes, and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties; and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, conciliating, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in _____ on this _____ day of _____ of _____

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Signature: _____

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

Yo (nosotros) _____, obrando en nombre propio y representación de _____ con domicilio en _____, nombro(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA** y/o **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, Cra 11ª No 94-76, Oficina 308, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, así como sus traspasos, prórrogas y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre patentes; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con patentes.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, conciliar, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____



Nummer 1529/2005 der Urkundenrolle

Der Notar versichert, daß er die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne des § 3 Abs. 1 Satz 1 Nr. 7 BeurkG gefragt hat. Die Frage wurde verneint.

The Notary Public confirms, that he has asked the participants, if there has been a prior involvement in the meaning of § 3 section 1 sentence 1 No. 7 BeurkG (Law on Notarization). This question was answered in the negative.

Die vorstehenden, heute vor mir anerkannten Unterschriften von

It is officially certified that

1. Prokurist Dr. Elmar-Michael Wein, Niedernhausen,
2. Handlungsbevollmächtigter Dieter Breuer, Frankfurt,

warden hiermit beglaubigt.
Sie sind mir persönlich bekannt.

have signed this document.
They are personally known to me.

Gleichzeitig wird bestätigt, daß die Personen zu 1) und 2) gemeinsam zeichnungs- und vertretungsberechtigt sind für die

At the same time it is confirmed that the persons 1) and 2) are entitled to jointly sign and represent in legally binding manner the

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH in Frankfurt am Main

laut Eintragung im Handelsregister -HR B 40661-, das vom Notar am 10. Oktober 2005 eingesehen wurde, bzw. lt. vorliegender Vollmacht.

according to the Commercial Register -HR B 40661-, which has been inspected by the Notary Public on October 10, 2005, or according to the letter of authorization, which I have before me.

Frankfurt am Main, den 01. Dezember 2005



Friedrich, Notar

Kostenrechnung :

Wert : 10.000,-- EUR
Gebühr §§ 141, 32, 45 Kost.O.
Gebühr § 150 Kost.O.
Steuer 16 %

13,50 EUR
13,-- EUR
4,24 EUR
30,74 EUR
=====

Notar





APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 05.12.05
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 9637
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



[Signature]
i.A. Simon



[Traducción Oficial del Alemán]

Registro Notarial Número 1529/2005

El suscrito Notario confirma que él preguntó a los participantes acerca de un eventual impedimento en el sentido del Artículo 3 inciso 1 frase 1 numeral 7 de la Ley de Notarización. La pregunta fue contestada negativamente.

Autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, las cuales fueron reconocidas en mi presencia el día de hoy como las suyas propias por

1. Apoderado Dr. Elmar-Michael Wein, domicilio Niedernhausen,
2. Apoderado Dieter Breuer, domicilio Frankfurt,

quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario.

Al mismo tiempo confirmo que las personas señaladas en 1) y 2) se encuentran legalmente autorizados para firmar conjuntamente en nombre y representación de la compañía

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
domiciliada en Frankfurt am Main

según consta en la correspondiente entrada del Registro Comercial HRB 40661 del Juzgado Municipal de Frankfurt am Main que fue revisado por el Notario el día 10 de Octubre de 2005 o según consta en el poder que él ha tenido a la vista.

Frankfurt am Main, 01 de Diciembre de 2005

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

Nota de gastos:

Valor del negocio: 10.000,-- EUROS

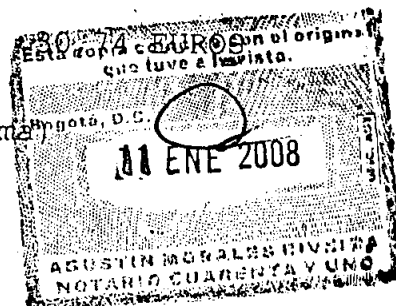
Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

Impuesto Artículo 150 Disposición de Impuestos 13,-- EUROS

I.V.A. 16% 4,24 EUROS

Total:

Klaus Peter Friedrich, Notario (Firma)



APOSTILLA

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

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

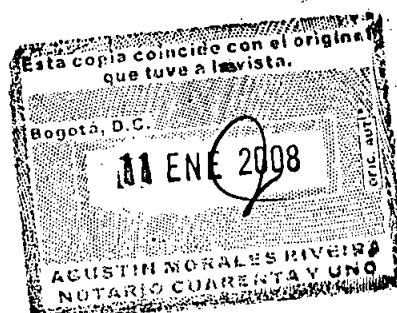
2. Ha sido firmado por: Friedrich
3. En su calidad de: Notario nombrado oficialmente
4. Y lleva el sello oficial del: Notario

Confirmado

5. En: Frankfurt am Main
6. El día: 05.12.05
7. Por: El Señor Presidente del Tribunal Regional
8. Bajo el No.: 91 Ea A 9637
9. Sello: EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN
10. Firma: Por encargo: Simon

RECEIVED
NOTARIAL
FRANKFURT
AM MAIN
05 DEC 2005
10 10 00 H

RECEIVED
NOTARIAL
FRANKFURT
AM MAIN
05 DEC 2005
10 10 00 H



Adolf Watzke

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

400145
Adolf Watzke
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 27 P 12:03

Chus
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

ASISTENTE

**CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES**

El(la) infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____.

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

**Certification
Companies**

The undersigned Klaus Peter Friedrich certifies that the preceding signatures reading Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Frankfurt am Main in accordance with the Laws of Germany.

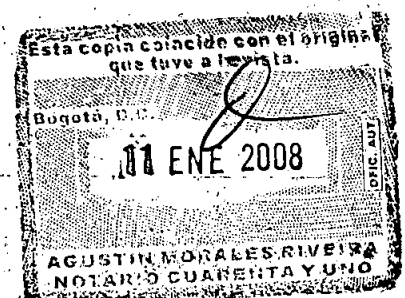
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in
Frankfurt am Main

on this 19 day of May 2006



Friedrich, Notary Public



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)



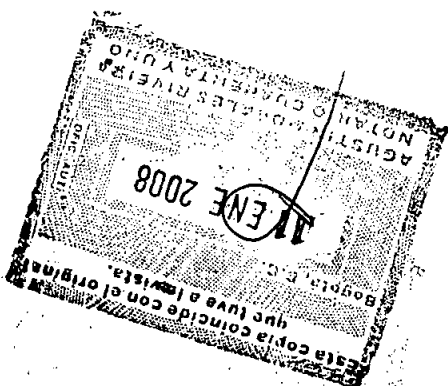
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

Bestätigt

5. in Frankfurt/Main
6. am 22.05.06
7. durch den Herrn Präsidenten des Landgerichts
8. unter Nr. 91 Ea A 4735
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



i.A. Simon



[Traducción Oficial del Inglés]

Certificación

Compañías

El suscrito, Klaus Peter Friedrich certifica que las firma que aparecen anteriormente, en las que se lee Elmar-Michael Wein y Dieter Breuer son auténticas; que los firmantes ocupan en la actualidad los cargos de Apoderado y Signatario Autorizado respectivamente de la compañía Sanofi Aventis Deutschland GmbH; que ellos se encuentran autorizados para otorgar este poder y que la mencionada compañía existe, cumple con su objeto social y está organizada en Frankfurt am Main de conformidad con las Leyes Alemanas.

Yo conozco todos los hechos arriba mencionados por haber examinado personalmente los respectivos documentos, de los cuales doy testimonio.

Firmado en

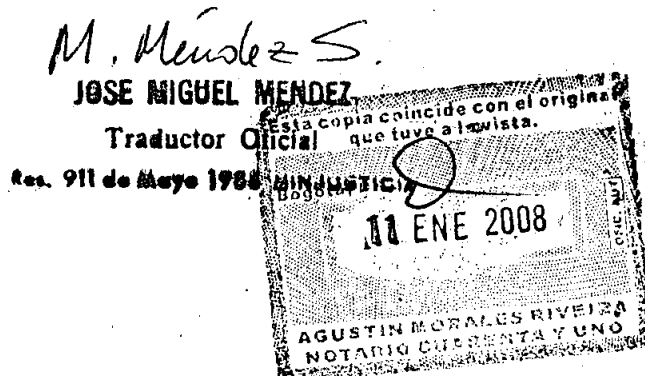
Frankfurt am Main

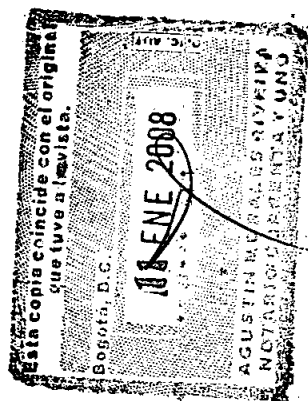
El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

KLAUS PETER FRIEDRICH, NOTARIO EN FRANKFURT AM MAIN

(Firma y Sello Oficial)

[Apostilla en Alemán fechada el 22.05.06 que legaliza la firma del Notario Friedrich bajo el No. 91 Ea A 4735]





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

196272
Agustín Morales Rivera
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006-10-18 A 10:59

Cus
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 January 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/009656 A2

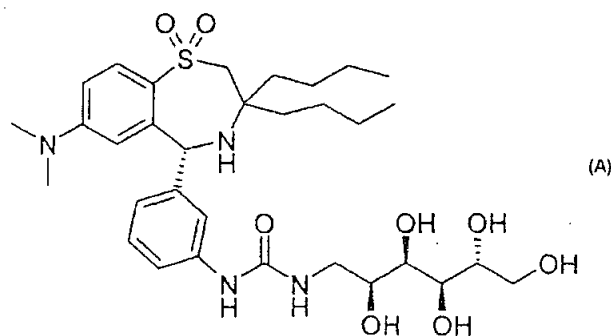
- (51) International Patent Classification: Not classified
- (21) International Application Number: PCT/EP2006/006849
- (22) International Filing Date: 13 July 2006 (13.07.2006)
- (25) Filing Language: German
- (26) Publication Language: German
- (30) Priority Data:
10 2005 033 100.9 15 July 2005 (15.07.2005) DE
- (71) Applicant (for all designated States except US): **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brünningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **FRICK, Wendelin** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **GLOMBIK, Heiner** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HEUER, Hubert** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHAEFER, Hans-Ludwig** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **THEIS, Stefan** [DE/DE]; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).
- (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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LV, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

As printed

(54) Title: NOVEL 1,4-BENZOTHIAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVE HAVING IMPROVED PROPERTIES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING SAID COMPOUND, AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: NEUES 1,4-BENZOTHIAZEPIN-1,1-DIOXIDDERIVAT MIT VERBESSERTEN EIGENSCHAFTEN, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNG ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DESSEN VERWENDUNG

WO 2007/009656 A2



(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (A) and the physiologically acceptable salts thereof. Said compound is suitable as a hypolipidemic agent, for example.

(57) Zusammenfassung: Neues 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxidderivat mit verbesserten Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und dessen Verwendung. Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel (A), sowie deren physiologisch verträgliche Salze. Die Verbindung eignet sich z.B. als Hypolipidäikum.

Description

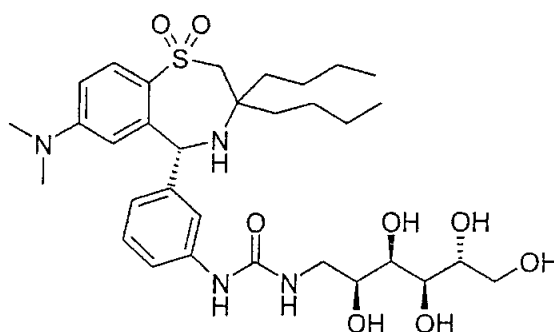
Novel 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivative having improved properties, method for the production thereof, medicaments containing said
5 compound, and use thereof

The invention relates to a substituted 1,4-benzothiazepine 1,1-dioxide derivative and to its physiologically acceptable salts.

10 1,4-Benzothiazepine 1,1-dioxide derivatives and their use for treating hyperlipidemia and also arteriosclerosis and hypercholesterolemia have already been described (EP 1 169 313).

It was an object of the invention to provide a compound which, compared to
15 the compounds described in EP 1 169 313, has considerably better efficacy.

Accordingly, the invention relates to the compounds of the formula A



A

20

and their pharmaceutically acceptable salts.

Because they are more soluble in water than the starting compounds or
25 basis compounds, pharmaceutically acceptable salts are particularly suitable for medical applications. These salts must possess a pharmaceutically acceptable anion or cation. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compound according to the invention

are salts of inorganic acids, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, metaphosphoric acid, nitric acid and sulfuric acid, and also of organic acids, such as acetic acid, benzenesulfonic acid, benzoic acid, citric acid, ethanesulfonic acid, fumaric acid, gluconic acid, glycolic acid, isethionic acid, lactic acid, lactobionic acid, maleic acid, malic acid, methanesulfonic acid, succinic acid, p-toluenesulfonic acid and tartaric acid.

Salts containing an anion which is not pharmaceutically acceptable, such as, for example, trifluoroacetate, also belong within the scope of the invention as useful intermediates for preparing or purifying pharmaceutically acceptable salts and/or for use in nontherapeutic applications, for example in-vitro applications.

The compound according to the invention can also be present in different polymorphic forms, for example as amorphous and crystalline polymorphic forms. All the polymorphic forms of the compound according to the invention belong within the scope of the invention and are another aspect of the invention.

20

In that which follows, all references to "compound(s) according to formula A" relate to the compound of the formula A as described above and to its salts and solvates.

25 The compound of the formula A can also be administered in combination with other active compounds.

The quantity of a compound according to formula A which is required in order to achieve the desired biological effect depends on a number of factors, e.g. the specific compound which is selected, the intended use, the type of administration and the clinical state of the patient. In general, the daily dose lies in a range from 0.01 mg to 100 mg (typically from 0.05 mg to 50 mg) per day per kilogram of body weight, e.g. 0.1-10 mg/kg/day.

35 Single dose formulations which can be administered orally, such as tablets or capsules, can, for example, contain from 1.0 to 1000 mg, typically from 10 to 600 mg. While the compounds according to formula A can themselves be used as the compound for treating the abovementioned

- conditions, they are preferably present, together with an acceptable carrier, in the form of a pharmaceutical composition. The carrier naturally has to be acceptable, in the sense that it is compatible with the other constituents of the composition and is not harmful to the health of the patient. The carrier
- 5 can be a solid or a liquid or both and is preferably formulated with the compound as a single dose, for example as a tablet which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compound. Other pharmaceutically active substances can also be present, including other compounds according to formula A. The pharmaceutical compositions according to the
- 10 invention can be prepared using one of the known pharmaceutical methods, which essentially consist in mixing the constituents with pharmacologically acceptable carrier substances and/or auxiliary substances.
- 15 Pharmaceutical compositions according to the invention are those which are suitable for oral and peroral (e.g. sublingual) administration even if the most suitable mode of administration depends, in each individual case, on the nature and severity of the condition to be treated and on the nature of the compound according to formula A which is in each case employed.
- 20 Sugar-coated formulations and sugar-coated delayed-release formulations also belong within the scope of the invention. Formulations which are acid-resistant and gastric juice-resistant are preferred. Suitable gastric juice-resistant coatings include cellulose acetate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate and anionic polymers of
- 25 methacrylic acid and methyl methacrylate.

- Suitable pharmaceutical compounds for oral administration can be present in separate units, such as capsules, cachets, lozenges or tablets which in each case contain a specific quantity of the compound according to formula
- 30 A; as powders or granulates; as a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid; or as an oil-in-water or a water-in-oil emulsion. As has already been mentioned, these compositions can be prepared using any suitable pharmaceutical method which includes a step in which the active compound and the carrier (which can consist of one or more additional
- 35 constituents) are brought into contact. In general, the compositions are prepared by uniformly and homogeneously mixing the active compound with a liquid and/or finely divided solid carrier, after which the product is molded, if necessary. Thus, a tablet can be prepared, for example, by

means of a powder or granulate of the compound being pressed or molded, where appropriate together with one or more additional constituents. Pressed tablets can be prepared by tableting the compound in freely flowing form, such as a powder or granulate, which is mixed, where appropriate, with a binder, lubricant, inert diluent and/or a (several) surface-active/dispersing agent(s) in a suitable machine. Molded tablets can be prepared by molding the pulverulent compound, which is moistened with an inert, liquid diluent, in a suitable machine.

- 10 Pharmaceutical compositions which are suitable for peroral (sublingual) administration include lozenges which contain a compound according to formula A together with a flavoring agent, usually sucrose and gum arabic or tragacanth, and pastils, which include the compound in an inert base such as gelatin and glycerol or sucrose and gum arabic.

15

A further embodiment of the pharmaceutical compositions according to the invention comprises suitable metal salts, such as, for example, calcium, aluminum, iron, copper, zinc, magnesium, manganese or zinc salts. Preference is given to calcium and zinc salts, such as, for example, calcium phosphate, calcium lactate, calcium carbonate, calcium gluconate, calcium acetate, zinc phosphate, zinc lactate, zinc carbonate, zinc gluconate or zinc acetate. The addition of these salts to the pharmaceutical composition may reduce or prevent the occurrence of diarrhea in the patient.

20

- 25 The following are suitable to use as additional active compounds for the combination preparations:

all the antidiabetics which are named in chapter 12 in the Roten Liste [Red List] 2005. They can be combined with compounds of the formula A according to the invention, particularly for the purpose of synergistically improving the effect. The active compound combination can be administered either by separately administering the active compounds to the patient or administering them in the form of combination preparations in which several active compounds are present in one pharmaceutical preparation. Most of the active compounds which are cited below are disclosed in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

30

35

Antidiabetics include insulin and insulin derivatives, such as Lantus® (see www.lantus.com) or HMR 1964, rapidly acting insulins (see US 6,221,633), GLP-1 derivatives, such as those which Novo Nordisk A/S has disclosed in WO 98/08871, Zealand has disclosed in WO/04156 and Beaufour-Ipsen
5 has disclosed in WO 00/34331 and also orally active hypoglycaemic active compounds.

The orally active hypoglycaemic active compounds preferably include sulfonylureas, biguanidines, meglitinides, oxadiazolidinediones,
10 thiazolidinediones, glucosidase and glycogen phosphorylase inhibitors, glucagon antagonists, GLP-1-agonists, potassium channel openers, such as those which Novo Nordisk A/S has disclosed in WO 97/26265 and WO 99/03861, insulin sensitizers, inhibitors of liver enzymes which are involved in stimulating gluconeogenesis and/or glycogenolysis, modulators
15 of glucose uptake, glucose transport and glucose reabsorption, compounds which alter fat metabolism, such as antihyperlipidaemic active compounds and antilipidaemic active compounds, compounds which decrease food intake, PPAR agonists and PXR agonists, and active compounds which act on the ATP-dependent potassium channel in the beta cells.

20

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with an HMGCoA reductase inhibitor, such as simvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, cerivastatin or
rosuvastatin.

25

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula I are administered in combination with a cholesterol absorption inhibitor, such as ezetimibe, tiqueside, pamaqueside, or with a compound as described in PCT/EP 2004/00269, PCT/EP 2003/05815, PCT/EP 2003/05814,
30 PCT/EP 2003/05816, EP 0114531 or US 6,498,156.

35

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a PPAR gamma agonist, such as rosiglitazone, pioglitazone, JTT-501 or GI 262570.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a PPAR alpha agonist, such as GW 9578 or GW 7647.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a mixed PPAR alpha/gamma agonist, such as GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 or AVE 0847, or as described in
5 PCT/US 00 /11833, PCT/US 00 /11490 or WO 03/020269.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a fibrate, such as fenofibrate, clofibrate or bezafibrate.

10

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with an MTP inhibitor, such as implitapide, BMS-201038 or R-103757.

15 In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a CETP inhibitor, such as JTT-705.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a polymeric bile acid adsorber, such as
20 cholestyramine or colesevelam.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with an LDL receptor inducer (see
25 US 6,342,512).

25

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with an ACAT inhibitor, such as avasimibe.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are
30 administered in combination with an antioxidant, such as OPC-14117.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a lipoprotein lipase inhibitor, such as
35 NO-1886.

35

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with an ATP citrate lyase inhibitor, such as SB-204990.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a squalene synthetase inhibitor, such as BMS-188494.

5

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a lipoprotein(a) antagonist, such as CI-1027 or nicotinic acid.

10 In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with a lipase inhibitor, such as orlistat.

In one embodiment of the invention, the compounds of the formula A are administered in combination with insulin.

15

In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with a sulfonylurea, such as tolbutamide, glibenclamide, glipizide or glimepiride.

20 In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with a biguanide, such as metformin.

In yet another embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with a meglitinide, such as repaglinide.

25

In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with a thiazolidinedione, such as troglitazone, ciglitazone, pioglitazone, rosiglitazone or the compounds disclosed by Dr. Reddy's Research Foundation in WO 97/41097, in particular 5-[[4-[(3,4-dihydro-

30 3-methyl-4-oxo-2-quinazolinylmethoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidinedione.

In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with an α -glucosidase inhibitor, such as miglitol or acarbose.

35 In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with an adenosine A1 agonist such as those which are described in EP 0912520 or PCT/EP06749.

In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with an active compound which acts on the ATP-dependent potassium channel of beta cells, such as tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glimepiride or repaglinide.

5

In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with more than one of the abovementioned compounds, e.g. in combination with a sulfonylurea and metformin, a sulfonylurea and acarbose, repaglinide and metformin, insulin and a sulfonylurea, insulin and metformin, insulin and troglitazone, insulin and lovastatin, etc.

10

In another embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with CART modulators (see "cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY antagonists, e.g. naphthalene-1-sulfonic acid-{4-[(4-aminoquinazolin-2-ylamino)methyl]cyclohexylmethyl}amide hydrochloride (CGP 71683A)), cannabinoid receptor 1 antagonists (see, e.g., EP 0656354, WO 00/15609 or WO 02/076949) MC4 agonists (e.g. 1-amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydropyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]amide; (WO 01/91752)), orexin antagonists (e.g. 1-(2-methylbenzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl urea hydrochloride (SB-334867-A)), H3 agonists (3-cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-one oxalic acid salt (WO 00/63208)); TNF agonists, CRF antagonists (e.g. [2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-yl]dipropylamine (WO 00/66585)), CRF BP antagonists (e.g. urocortin), urocortin agonists, β 3-agonists (e.g. 1-(4-chloro-3-methanesulfonylmethylphenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)ethylamino]ethanol hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, MCH (melanin-concentrating hormone) receptor antagonists (see, e.g., WO 03/15769), CCK-A agonists (e.g. {2-[4-(4-chloro-2,5-dimethoxyphenyl)-5-(2-cyclohexylethyl)thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethylindol-1-yl}acetic acid trifluoroacetic acid salt (WO 99/15525), or SR-146131 (WO 0244150) or SSR-125180), serotonin reuptake inhibitors (e.g. dexfenfluramine), mixed serotonergic and noradrenergic compounds (e.g. WO 00/71549), 5HT agonists, e.g. 1-(3-ethylbenzofuran-7-yl)piperazine oxalic acid salt (WO 01/09111), bombesin

15

20

25

30

35

agonists, galanin antagonists, growth hormone (e.g. human growth hormone), growth hormone-releasing compounds (tert-butyl 6-benzyloxy-1-(2-diisopropylaminoethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylate (WO 01/85695)), TRH agonists (see, e.g. EP 0 462 884)
5 uncoupling protein 2 or protein 3 modulators, leptin agonists (see, e.g. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA agonists (bromocriptine, doprexin), lipase/amylase inhibitors (e.g. WO 00/40569), PPAR modulators
10 (e.g. WO 00/78312), 11 β -HSD1 (11-beta-hydroxysteroiddehydrogenase type 1) inhibitors (see e.g. WO 01/90094 or T. Barf et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45, 3813-3815), acetyl-CoA carboxylase (ACC; see e.g. WO 99/46262) inhibitors, dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV; see e.g. EP 1259246) inhibitors, RXR modulators or TR- β -agonists.

15

In one embodiment of the invention, the other active compound is leptin; see, e.g., "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

20

In one embodiment, the other active compound is dexamphetamine or amphetamine.

25

In one embodiment, the other active compound is fenfluramine or dexfenfluramine.

In yet another embodiment, the other active compound is sibutramine.

30

In one embodiment, the other active compound is orlistat.

In one embodiment, the other active compound is mazindol or phentermine.

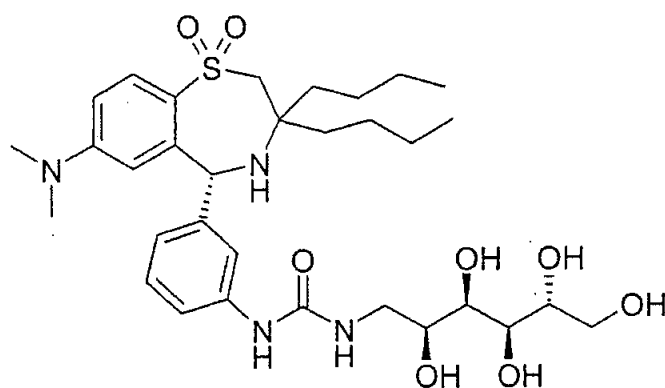
35

In one embodiment, the compounds of the formula A are administered in combination with ballast substances, preferably insoluble ballast substances (see, e.g., carob/Caromax®) (Zunft H J; et al., *Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax is a carob-containing

product from Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main)). The combination with Caromax® can be effected in one preparation or by means of separating administering compounds of the formula A and Caromax®. In this
5 connection, Caromax® can also be administered in the form of foodstuffs, for example in bread, cakes and pastries or muesli bars.

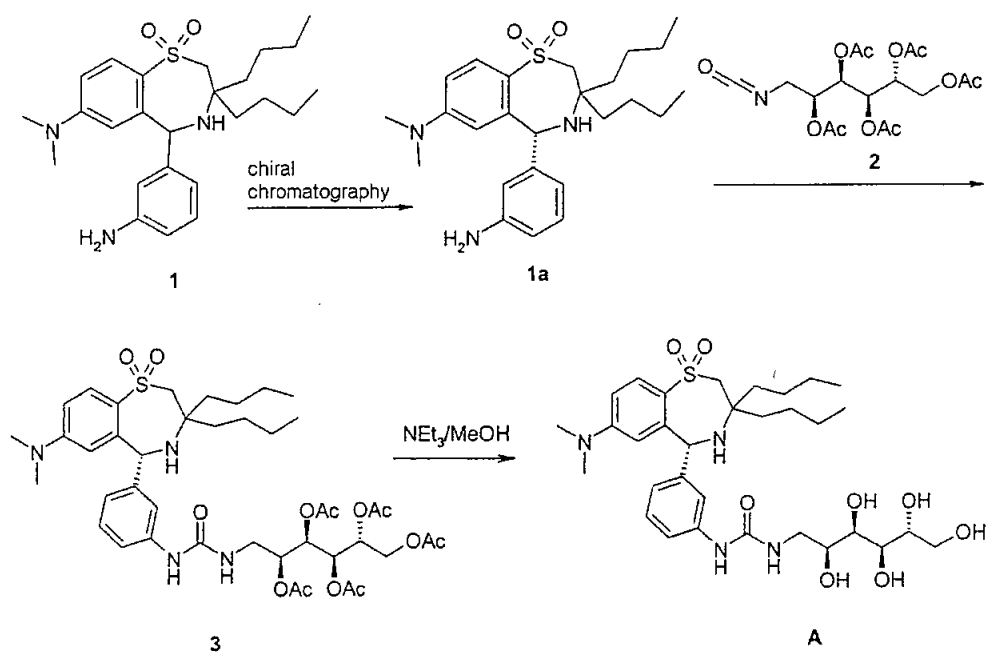
It will be understood that each suitable combination of the compounds according to the invention with one or more of the abovementioned
10 compounds and, if desired, one or more additional pharmacologically active substances, is regarded as coming within the protected scope of the present invention.

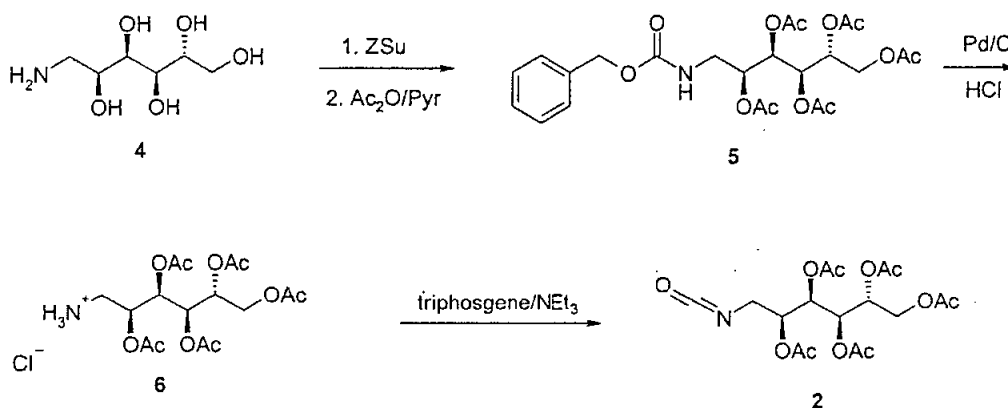
Example A

**A**

Compound **A** was prepared as follows:

5

Formula scheme 1

Formula scheme 2 (synthesis of isocyanate 2)**5 Synthesis of compound 1a:**

The enantiomerically pure compound **1a** is obtained from the racemic anilide **1** (EP 1 169 313 compound **8a/b**) by chiral chromatography using Chiralpak AS-H76 with the mobile phase n-heptane/methanol/ethanol 10/1/1 plus 0.1% DEA. By crystallization from THF/EA/n-heptane, it is possible to purify compound **1a** even further (ee 99.9%). The eutomer has a positive optical rotation, and the absolute stereochemistry was determined by single crystal X-ray structure.

15 Synthesis of compound 5:

At 80°C, 4.5 g of glucosamine **4** (Aldrich) are dissolved in 100 ml of DMF, and 5 g of N-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide (ABCR) are then added. After 20 minutes, 100 ml of acetic anhydride/pyridine(1:1) are added dropwise, and the reaction solution is kept at 50°C for 1 hour. The solvent is distilled off under high vacuum and the residue is purified by flash chromatography. Yield 10.1g (77%) of **5** as a colorless solid. TLC(n-heptane/ethyl acetate1:2). R_f = 0.4. C₂₄H₃₁NO₁₂ (525.51). MS (M+H)⁺ = 525.25.

25

Synthesis of compound 6:

17.45 g of pentaacetate **5** are dissolved in 200 ml of 0.25 M methanolic hydrochloric acid, and 1.3 g of 10% palladium-on-active carbon are added

under argon. At a hydrogen pressure of 5 bar, the mixture is hydrogenated at room temperature for one hour. The catalyst is removed and about 150 ml of methanol are distilled off. After addition of MTB ether, the hydrochloride **6** precipitates out. 13 g (92%) of colorless solid **6** are obtained. $C_{16}H_{25}NO_{10} \cdot xHCl$ (427.84), MS $(M+H)^+ = 392.21$.

Synthesis of compound 2:

1.5 g of hydrochloride **6** are suspended in 50 ml of methylene chloride and, under argon, cooled to 0°C. 1.5 g of triphosgene and 3 ml of triethylamine are added successively to this suspension, and the mixture is stirred at 0°C for 1 hour. The reaction solution is diluted with 50 ml of n-heptane/ethyl acetate (1:1) and filtered through a little silica gel. The solvent is distilled off, giving 1.52 g of amorphous solid **2** as a crude product, which is used directly, without further purification, for the next step.

Synthesis of compound 3:

At room temperature, 5.45 g (12.3 mmol) of anilide **1a** and 3.58 g (8.5 mmol) of isocyanate **2** are dissolved in 150 ml of methylene chloride. After one hour at room temperature, the mixture is concentrated and the residue is purified by flash chromatography. Yield 4.72 g (64%) of **3** as a colorless solid. TLC (n-heptane/ethyl acetate 1:2). $R_f = 0.3$. $C_{42}H_{60}N_4O_{13}S$ (861.03). MS $(M+H)^+ = 861.59$.

Synthesis of compound A:

4.7 g of **3** are dissolved in 60 ml of methanol and 20 ml of triethylamine and allowed to stand at room temperature for 16 hours. The solution is concentrated and the residue is purified by flash chromatography (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/10/3). Yield 2.17 g (60%) of **A** as an amorphous solid. TLC (methylene chloride/methanol/conc. ammonia 30/10/3). $R_f = 0.4$. $C_{32}H_{50}N_4O_8S$ (650.84). MS $(M+H)^+ = 651.34$.

Biological testing of the compound A according to the invention was carried out using the *in vitro* IBAT inhibition test. This test examines the effect of the compound according to the invention on the transport activity of the recombinantly expressed human sodium-dependent ileal bile acid

WO2007/009656

PCT/EP2006/006849

15

transporter (IBAT = ileal Na^+ /bile acid cotransporter, ASBT = apical sodium-dependent bile acid transporter, SLC10A2 = solute carrier family 10, member 2).

Preparation for and practice of the *in vitro* IBAT inhibition test:

1. Cloning of an expression vector for human IBAT

5 The cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) of human IBAT was cloned using standard methods of molecular biology as described, for example, in Molecular Cloning: A Laboratory Manual, by Joseph Sambrook and David Russell, and introduced into the pcDNA1 vector from Invitrogen. Subsequent sequencing of the insert showed complete identity with bases
10 599 to 1645 of the base sequence for the human IBAT described by P.A. Dawson and deposited at the GenBank sequence databank (GenBank Accession Number: U10417). Bases 599 to 1645 correspond to the complete coding region of the human IBAT.

15 2. Preparation of a recombinant cell line with constitutive expression of human IBAT

The expression vector for the human IBAT was introduced by means of stable transfection into CHO (chinese hamster ovary) cells. To select single
20 cell clones, 400 µg/ml of geneticin was added to the cell culture medium (Ham's F12 medium supplemented with 10% fetal calf serum, 100 units/ml of penicillin, 100 units/ml of streptomycin). The functionality of the single cell clones resulting from the selection was tested via their uptake activity for radioactively labeled taurocholic acid ([³H]-TCA). The cell clone having
25 the highest uptake activity for [³H]-TCA, subsequently shown as CHO-hIBAT, was selected for further tests and cultivated further in the presence of 400 µg/ml of geneticin.

30 3. Measurement of the inhibitory effect of the compound according to the invention on IBAT-dependent uptake of taurocholic acid into cells

CHO-hIBAT cells were sown at a concentration of 40 000 cells per well in cell culture medium in poly-D-lysine-coated 96-well plates and cultivated for 24 h. The cells were then washed once with sodium-free transport assay
35 buffer (140 mM choline chloride, 2 mM potassium chloride, 1 mM magnesium chloride, 1 mM calcium chloride, 10 mM HEPES/Tris, pH 7.5) and then incubated either with sodium-free transport assay buffer as negative control or with sodium-comprising transport assay buffer (140 mM

sodium chloride, 2 mM potassium chloride, 1 mM magnesium chloride, 1 mM calcium chloride, 10 mM HEPES/Tris, pH 7.5) as positive control, at room temperature for 30 min. At the same time, the test wells were also incubated in the presence of different concentrations of the compound to be examined in sodium-comprising transport assay buffer, at room temperature for 30 min. Using a 10 mM stock solution in dimethyl sulfoxide, the test substances were appropriately diluted in transport assay buffer (40 µl/well). The test was then started by addition of 10 µl/well of a mixture of radioactively labeled taurocholic acid ($[^3\text{H}]$ -TCA) and unlabeled taurocholic acid. The final concentration of taurocholic acid in the test was 10 µM. After an incubation time of 60 min at room temperature, the reaction was stopped by addition of 100 µl/well of sodium-free transport assay buffer (4°C), and each well was washed three times with sodium-free transport assay buffer. Finally, 100 µl of scintillation fluid were added to each well, and the radioactivity taken up into the cells was determined in a MicroBeta scintillation microplate reader from Wallac.

The half-maximal inhibitory effect of the test compound (IC₅₀ value, inhibitory concentration 50) was determined as follows:

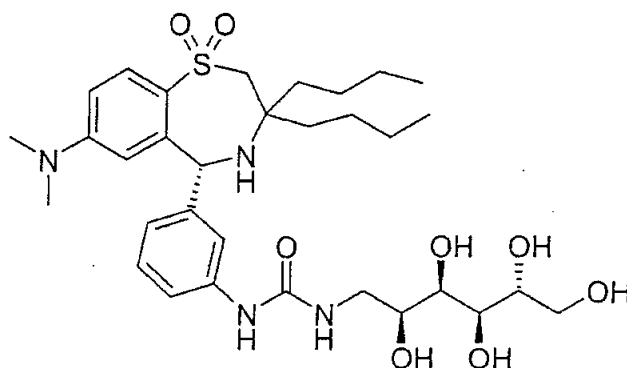
1. Determination of the value for 0% inhibition. This is the value measured in the absence of substance, measured in sodium-comprising transport assay buffer.
2. Determination of the value for 100% inhibition. This is the value measured in the absence of substance, measured in sodium-free transport assay buffer.
3. Calculation of the inhibitory values, in percent, of the measurements which have been carried out in the presence of various concentrations of the compound to be examined. Using these values, it was then possible to determine the compound concentration at which taurocholic acid uptake was reduced by 50% (IC₅₀ value).

For Example A, IC₅₀ (human IBAT) was found to be: 0.155 µM

- For comparison, the structurally most similar compound from EP 1 169 313 was also measured. For compound 11a (from Example 5) of the formula:

Claims:

1. A compound of the formula A



A

5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A medicament, comprising the compound as claimed in claim 1.
3. A medicament, comprising the compound as claimed in claim 1 and at least one further active compound.
4. A medicament as claimed in claim 3, which comprises, as further active compound, one or more compounds which normalize lipid metabolism.
5. A medicament as claimed in claim 3 or 4, which comprises, as further active compound, one or more antidiabetics, hypoglycemically active compounds, anti-adipose drugs, anorectics, HMG-CoA-reductase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, PPAR gamma agonists, PPAR alpha agonists, PPAR alpha/gamma agonists, fibrates, MTP inhibitors, CETP inhibitors, polymeric bile acid adsorbers, LDL receptor inducers, ACAT inhibitors, antioxidants, lipoprotein lipase inhibitors, ATP citrate lyase inhibitors, squalene synthetase inhibitors, lipoprotein (a) antagonists, lipase inhibitors, insulins, sulfonylureas, biguanides, meglitinides,

- thiazolidinediones, α -glucosidase inhibitors, active compounds acting on the ATP-dependent potassium channel of beta cells, CART agonists, NPY agonists, cannabinoid receptor 1 antagonists, MCH receptor antagonists, MC4 agonists, orexin agonists, H3 agonists, TNF agonists, CRF agonists, CRF BP antagonists, GLP-1 derivatives, urocortin agonists, β 3 agonists, MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, CCK-A agonists, serotonin reuptake inhibitors, mixed serotonin and noradrenergic compounds, 5HT agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormones, growth-hormone-releasing compounds, TRH agonists, decoupling protein-2 or -3 modulators, leptin agonists, DA agonists (bromocriptine, doprexin), lipase/amylase inhibitors, 11 β -HSD1 inhibitors, ACC inhibitors, DPP-IV inhibitors, PPAR modulators, RXR modulators or TR- β -agonists or amphetamines.
6. A medicament as claimed in any of claims 2, 3, 4 or 5, which comprises, as further auxiliary, one or more metal salts.
 7. A compound as claimed in claim 1 for use as a medicament for the treatment of disorders of lipid metabolism.
 8. A process for preparing a medicament comprising the compound as claimed in claim 1, which comprises mixing the active compound with a pharmaceutically acceptable carrier and bringing this mixture into a form suitable for administration.
 9. The use of the compound as claimed in claim 1 for preparing a medicament for the treatment of hyperlipidemia.
 10. The use of the compound as claimed in claim 1 for preparing a medicament for lowering the serum cholesterol concentration.
 11. The use of the compound as claimed in claim 1 for preparing a medicament for treating arteriosclerotic symptoms.
 12. The use of the compound as claimed in claim 1 for preparing a medicament for treating insulin resistance.

30
11

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Patentabteilung
Industriepark Höchst, Gebäude K801
65926 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

10.10.2006

Date of mailing (day/month/year) 10 October 2006 (10.10.2006)	
Applicant's or agent's file reference DE2005/034	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2006/006849	International filing date (day/month/year) 13 July 2006 (13.07.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 15 July 2005 (15.07.2005)
Applicant SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
15 July 2005 (15.07.2005)	10 2005 033 100.9	DE	14 August 2006 (14.08.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Telephone No. +41 22 338 90 33

Facsimile No. +41 22 338 82 70

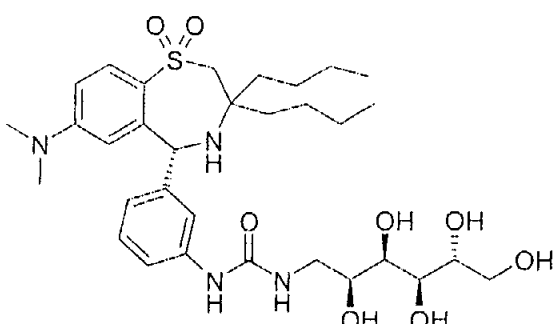
NUEVO DERIVADO DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA CON MEJORES PROPIEDADES, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTE COMPUESTO Y SU USO.

5 La invención se refiere a un derivado de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiazepina y a sus sales fisiológicamente aceptables.

El derivado de 1,1-dióxido de 1,4-benzotiazepina y su uso para tratar la hiperlipidemia y también la arteriosclerosis y la hipercolesterolemia ya se han descrito (documento EP 1169313).

10 Un objetivo de la invención era proporcionar un compuesto que, comparado con los compuestos descritos en el documento EP 1169313, tiene una eficacia considerablemente mejor.

Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos de fórmula A



A

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Debido a que son más solubles en agua que los compuestos de partida o los compuestos básicos, las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido adecuadas farmacéuticamente aceptables del compuesto de acuerdo con la invención son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, y también ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico.

Las sales que contienen un anión que no es farmacéuticamente aceptable, tal como por ejemplo, el trifluoroacetato, también están dentro del alcance de la invención como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente aceptables y/o para usar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, en aplicaciones in vivo.

El compuesto de acuerdo con la invención también puede estar presente en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, en formas amorfa y polimorfa cristalina. Todas las formas polimorfas del compuesto de acuerdo con la invención están dentro del alcance de la invención y son otro aspecto de la invención.

5 En lo sucesivo, cualquier referencia a "compuesto(s) de acuerdo con la fórmula A" se refiere al compuesto de fórmula A descrito antes y a sus sales y solvatos.

El compuesto de fórmula A también se puede administrar combinado con otros compuestos activos.

10 La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula A que es necesaria con el fin de lograr el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo, el compuesto específico que se selecciona, el uso pretendido, el tipo de administración y el estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria está en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg (típicamente de 0,05 mg a 50 mg) por día, por
15 kilogramo de peso corporal, p. ej., 0,1-10 mg/kg/día.

Las formulaciones de dosis individuales que se pueden administrar por vía oral, tal como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. Aunque se pueden usar los propios compuestos de acuerdo con la fórmula A como el compuesto para tratar las afecciones
20 mencionadas, preferiblemente están presentes junto con un vehículo aceptable, en forma de una composición farmacéutica. Por supuesto el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de ser compatible con los otros constituyentes de la composición y no ser perjudiciales para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en
25 forma de una dosis individual, por ejemplo, en forma de un comprimido que puede contener de 0,05% a 95% en peso del compuesto activo. Pueden estar también presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos de acuerdo con la fórmula A. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar usando uno de los métodos farmacéuticos conocidos,
30 que consiste esencialmente en mezclar los constituyentes con sustancias vehículo farmacológicamente aceptables y/o sustancias auxiliares.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son las que son adecuadas para la administración oral y peroral (p. ej., sublingual), aunque el modo de administración más adecuado dependa, en cada caso individual, de la
35 naturaleza y gravedad de la afección que se va a tratar y de la naturaleza del compuesto de acuerdo con la Fórmula A que se use en cada caso. Las formulaciones revestidas con azúcar y las formulaciones de liberación retardada revestidas con azúcar también pertenecen al alcance de la invención. Se prefieren formulaciones que son resistentes a los ácidos y resistentes a los jugos gástricos.
40 Revestimientos resistentes a los jugos gástricos adecuados incluyen acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa y

polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden estar presentes en unidades separadas, tales como cápsulas, sellos, pastillas o comprimidos, los cuales en cada caso contienen una cantidad específica del compuesto de acuerdo con la fórmula A; como polvos o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composiciones se pueden preparar usando cualquier método farmacéutico adecuado que incluya una etapa en la que se ponen en contacto el compuesto activo y el vehículo (que puede consistir en uno o más constituyentes adicionales). En general, las composiciones se preparan mediante mezclado uniforme y homogéneo del compuesto activo con un líquido y/o vehículo sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea, si es necesario. Por lo tanto, se puede preparar un comprimido por ejemplo prensando o moldeando un polvo o un granulado del compuesto, junto con uno o más constituyentes adicionales cuando sea apropiado. Los comprimidos prensados se pueden preparar comprimiendo el compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo, en forma de polvo o gránulos, que se mezcla cuando sea apropiado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno (o varios) agente(s) tensioactivo(s)/ dispersante(s), en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando el compuesto pulverulento que se humedece con un diluyente líquido inerte en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración peroral (sublingual) incluyen pastillas que contienen un compuesto de acuerdo con la fórmula A junto con un agente de sabor, normalmente sacarosa o goma arábica o tragacanto, y pastillas, que incluyen el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábica.

Una realización adicional de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprende sales de metales adecuadas, tales como por ejemplo, sales de calcio, aluminio, hierro, cobre, cinc, magnesio, manganeso o cinc. Se prefieren las sales de calcio y cinc, tales como por ejemplo, fosfato de calcio, lactato de calcio, carbonato de calcio, gluconato de calcio, acetato de calcio, fosfato de cinc, lactato de cinc, carbonato de cinc, gluconato de cinc o acetato de cinc. La adición de estas sales a la composición farmacéutica puede reducir o prevenir la aparición de diarrea en el paciente.

Los siguientes son adecuados para su uso como compuestos activos adicionales para las preparaciones de combinación:

Todos los antidiabéticos que se citan en el capítulo 12 en el documento Roten Liste [Lista Roja] 2005. Se pueden combinar con compuestos de fórmula A de acuerdo con la invención, en particular para el propósito de la mejora sinérgica del efecto. La combinación de compuestos activos se puede administrar bien

administrando por separado los compuestos activos al paciente o administrándolos en forma de preparaciones de combinación en las que varios compuestos activos están presentes en una preparación farmacéutica. La mayoría de los compuestos activos que se citan a continuación están descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina, tales como Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de actuación rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1, tales como los que Novo Nordisk A/S ha descrito en el documento WO 98/08871, Zealand ha descrito en el documento WO/04156 y Beaufour-Ipsen ha descrito en el documento WO 00/34331, y también compuestos activos hipoglucémicos activos por vía oral.

Los compuestos activos hipoglucémicos activos por vía oral preferiblemente incluyen sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, glucosidasa e inhibidores de glucógeno-fosforilasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes de apertura de canales de calcio, tales como los que ha descrito Novo Nordisk A/S en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticos que están implicados en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la absorción de glucosa, transporte de glucosa y reabsorción de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de grasas, tales como compuestos activos antihiperlipidémicos y compuestos activos antilipidémicos, compuestos de disminuyen la ingestión de alimento, agonistas de PPAR y agonistas de PXR, y compuestos activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP en las células beta.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, tales como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina o rosuvastatina.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la absorción de colesterol, tales como ezetimiba, tiquesida, pamaquesida o con un compuesto como se describe en los documentos PCT/EP 2004/00269, PCT/EP 2003/05815, PCT/EP 2003/05814, PCT/EP 2003/05816, EP 0114531 o US 6.498.156.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un agonista de PPAR gamma, tales como rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501 o GI 262570.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un agonista de PPAR alfa, tal como GW 9578 o GW 7647.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con una agonista de PPAR alfa/gamma mixto, tal como GW

1536, AVE 8042, AVE 8134 o AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490 o WO 03/020269.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un fibrato, tal como fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de MTP, tal como implitapida, BMS-201038 o R-103757.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de CETP tal como JTT-705.

10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un adsorbente de ácidos biliares polímero, tal como colestiramina o colesevelam.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inductor del receptor de LDL (véase el documento
15 US 6.342.512).

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de ACAT, tal como avasimiba.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un antioxidante, tal como OPC-14117.

20 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de lipoproteína lipasa, tal como NO-1886.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de ATP-citrato-liasa, tal como SB-204990.

25 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de escualeno-sintasa, tal como BMS-188494.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un antagonista de lipoproteína (a), tal como CI-1027 o ácido nicotínico.

30 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un inhibidor de lipasa, tal como orlistat.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con insulina.

35 En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con una sulfonilurea, tal como tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con una biguanida, tal como metformina.

Incluso en otra realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con una meglitinida, tal como repaglinida.

40 En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con una tiazolidindiona, tal como troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona

o los compuestos descritos por la Dr. Reddy's Research Foundation en el documento WO 97/41097, en particular la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados
5 con un inhibidor de α -glucosidasa, tal como miglitol o acarbosa.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un agonista de adenosina A1 tal como los descritos en los documentos EP 0912520 o PCT/EP06749.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados
10 con un compuesto activo que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, tal como tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un más de uno de los compuestos mencionados, por ejemplo, combinados con
15 una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con moduladores de CART (véase "cocaine-amphetamine-regulated transcript
20 influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, p. ej. hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A)), antagonistas del receptor 1 de cannabinoides (véase, p. ej., los documentos EP 0656354,
25 WO 00/15609 o WO 02/076949), agonistas de MC4 (p. ej., [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (p. ej. hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea (SB-334867-A)), agonistas de H3 sal del ácido oxálico de la
30 (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafuoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de β 3 (p. ej. hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-
35 (2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas del receptor de MCH (hormona concentradora de melanina) (véase, p. ej., el documento WO 03/15769), agonistas de CCK-A (p. ej. sal del ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclohexiletil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético
40 (documento WO 99/15525), o SR-146131 (documento WO 0244150) o SSR-125180), inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej. dexfenfluramina),

compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos (p. ej. documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, p. ej. sal del ácido oxálico de la 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento (p. ej. hormona de crecimiento humano), compuestos liberadores de la hormona de crecimiento (6-benciloxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, p. ej. el documento EP 0 462 884) moduladores de la proteína 2 o proteína 3 desacoplante, agonistas de leptina (véase, p. ej. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. "Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity". *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (p. ej. documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (p. ej. documento WO 00/78312), inhibidores de 11 β -HSD1 (11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 1) (véase, p. ej. documento WO 01/90094 o T. Barf et al., *J. Med. Chem.* (2002), 45, 3813-3815), inhibidores de acetil-CoA-carboxilasa (ACC; véase p. ej. documento WO 99/46262), inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV; véase p. ej. el documento EP 1259246), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

En una realización de la invención, el otro compuesto activo es la leptina; véase, por ejemplo "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2 (10), 1615-1622.

En una realización, el compuesto activo es dexanfetamina o anfetamina.

En una realización, el compuesto activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

Incluso en otra realización, el compuesto activo es sibutramina.

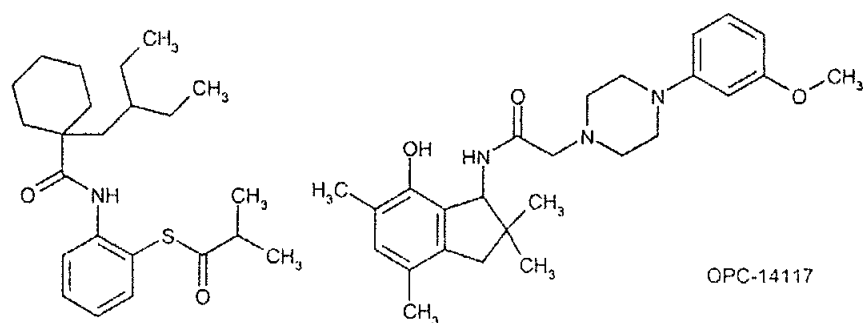
En una realización, el compuesto activo es orlistat.

En una realización, el otro compuesto activo es mazindol o fentermina.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados con sustancias de lastre, preferiblemente sustancias de lastre insolubles, p. ej., carob/Caromax® (Zunft H. J.; et al., "Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia", *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18 (5), 230-6). Caromax es un producto que contiene algarroba, de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main). La combinación con Caromax® se puede realizar en una preparación o mediante la administración por separado de los compuestos de fórmula A y Caromax®. En relación con esto, Caromax® también se puede administrar en forma de productos alimenticios, por ejemplo en pan, pasteles y pastas o barras de muesli.

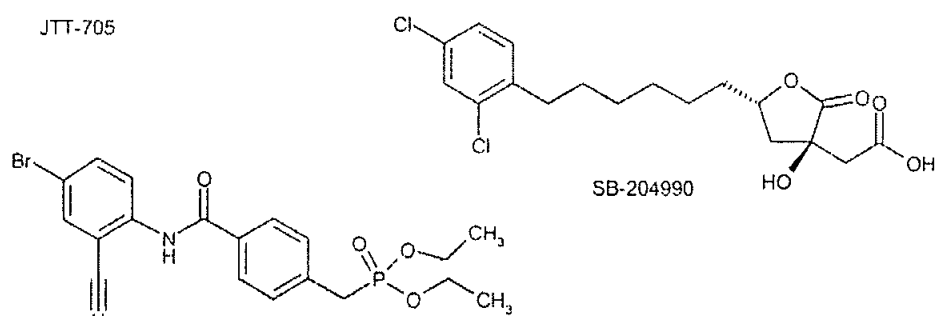
Se comprenderá que cada combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y, si se desea, una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales, se considera

que está dentro del alcance protegido de la presente invención.

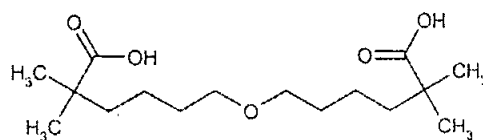


OPC-14117

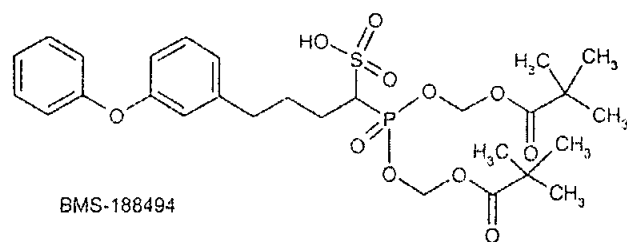
JTT-705



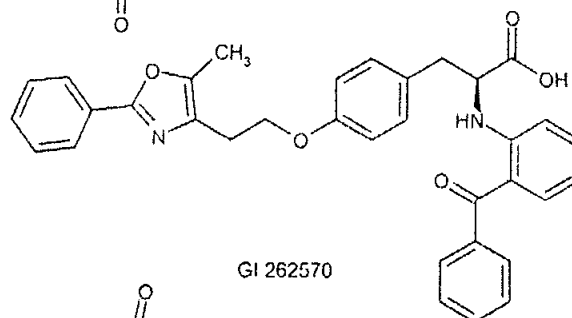
NO-1886



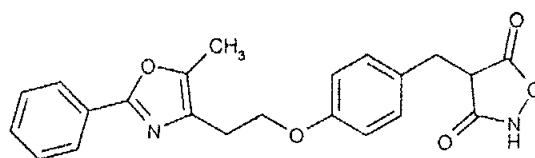
SB-204990



BMS-188494

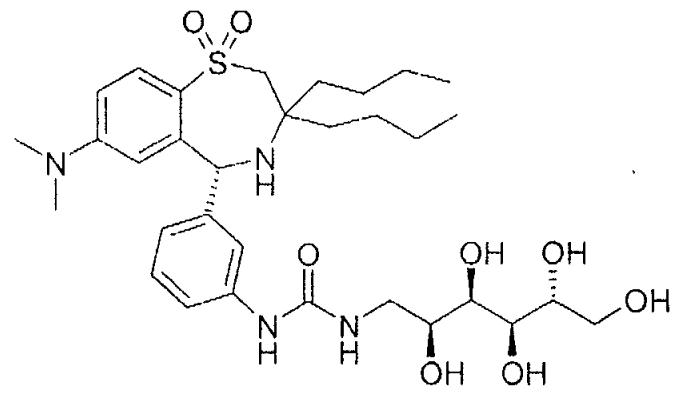


GI 262570



JTT-501

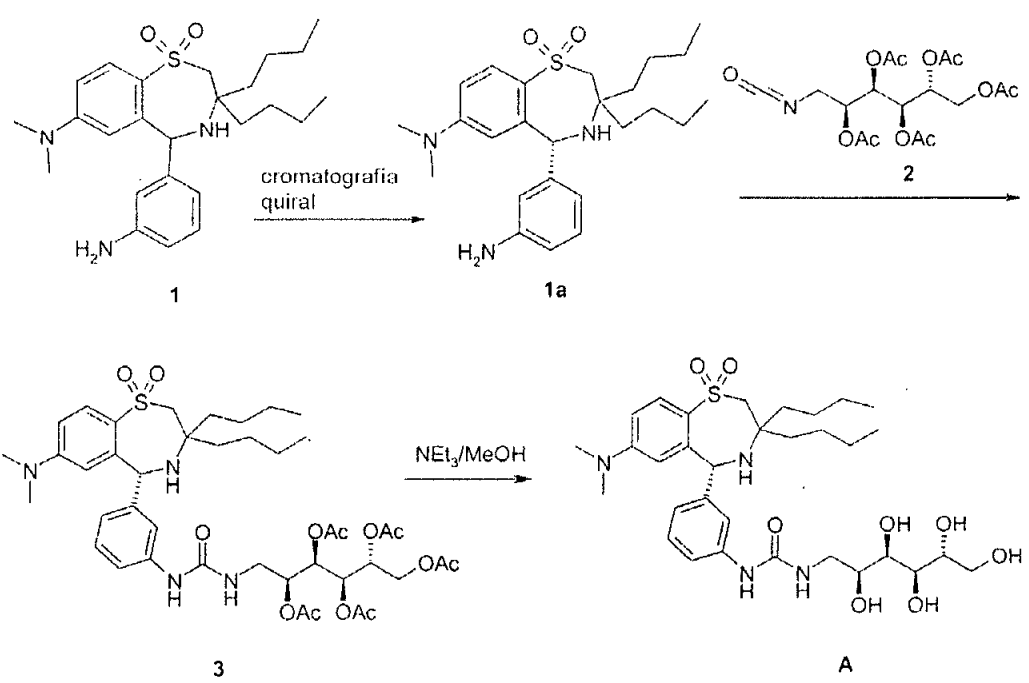
Ejemplo A



A

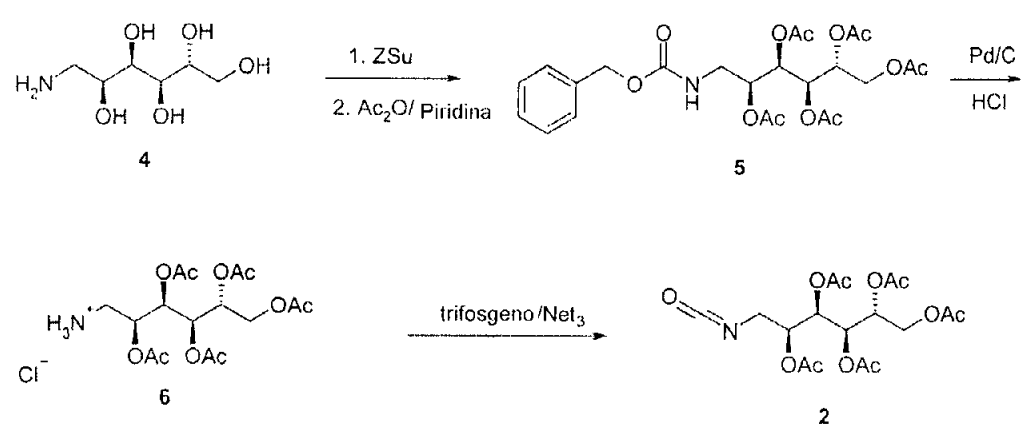
El compuesto A se preparó como sigue:

Esquema de fórmulas 1



5

Esquema de fórmulas 2 (síntesis del isocianato 2)



Síntesis del compuesto 1a:

El compuesto enantioméricamente puro **1a** se obtiene a partir de la anilida racémica **1** (documento EP 1169313 compuesto **8a/b**) por cromatografía quiral usando Chiralpak AS-H76 con una fase móvil de n-heptano/metanol/etanol 10/1/1 más DEA al 0,1%. Por cristalización en THF/EA/n-heptano, se puede purificar incluso más el compuesto **1a** (ee 99,9%). El isómero más activo tiene una rotación óptica positiva, y la estereoquímica absoluta se determinó por estructura de rayos X de monocristal.

10 Síntesis del compuesto 5:

A 80°C, se disuelven 4,5 g de glucosamina **4** (Aldrich) en 100 ml de DMF, y después se añaden 5 g de N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (ABCR). Después de 20 minutos, se añaden gota a gota 100 ml de anhídrido acético/piridina (1:1), y la solución de la reacción se mantiene a 50°C durante 1 hora. El disolvente se destila con alto vacío y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento 10,1 g (77%) de compuesto **5** en forma de un sólido incoloro. TLC (n-heptano/acetato de etilo 1:2). $R_f = 0,4$. $C_{24}H_{31}NO_{12}$ (525,51). $EM (M+H)^+ = 525,25$.

20 Síntesis del compuesto 6:

Se disuelven 17,45 g del pentaacetato **5** en 200 ml de ácido clorhídrico en metanol 0,25 M, y se añaden 1,3 g de paladio sobre carbón activo al 10% en atmósfera de argón. A una presión de hidrógeno de 5 bar, la mezcla se hidrogena a temperatura ambiente durante una hora. El catalizador se separa y se destilan aproximadamente 150 ml de metanol. Después de añadir éter MTB, precipita el hidrocloreuro **6**. Se obtienen 13 g (92%) de sólido incoloro de compuesto **6**. $C_{16}H_{25}NO_{10} \cdot xHCl$ (427,84), $EM (M+H)^+ = 392,21$.

30 Síntesis del compuesto 2:

Se suspenden 1,5 g del hidrocloreuro **6** en 50 ml de cloruro de metileno, en atmósfera de argón, y se enfría a 0°C. Se añaden sucesivamente a esta suspensión 1,5 g de trifosgeno y 3 ml de trietilamina, y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. La solución de la reacción se diluye con 50 ml de n-heptano/acetato de etilo (1:1) y se filtra a través de un poco de gel de sílice. El disolvente se destila dando 1,52 de sólido **2** amorfo en forma de un producto bruto, que se usó directamente sin purificación adicional, para la siguiente etapa.

40 Síntesis del compuesto 3:

A temperatura ambiente, se disuelven 5,45 g (12,3 mmol) de la anilida **1a** y 3,58 g (8,5 mmol) del isocianato **2** en 150 ml de cloruro de metileno. Después de una hora a temperatura ambiente, la mezcla se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida. Rendimiento 4,72 g (64%) de compuesto **3** en forma de un sólido incoloro. TLC (n-heptano/acetato de etilo 1:2). $R_f = 0,3$. $C_{42}H_{60}N_4O_{13}S$ (861,03). EM (M+H)⁺ = 861,59.

Síntesis del compuesto A:

10

Se disuelven 4,7 g de compuesto **3** en 60 ml de metanol y 20 ml de trietilamina y se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentra y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 30/10/3). Rendimiento 2,17 g (60%) de compuesto **A** en forma de un sólido amorfo. TLC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 30/10/3). $R_f = 0,4$. $C_{32}H_{50}N_4O_8S$ (650,84). EM (M+H)⁺ = 651,34.

El ensayo biológico del compuesto A de acuerdo con la invención se llevó a cabo usando el ensayo de inhibición de IBAT in vitro. Este ensayo examina el efecto del compuesto de acuerdo con la invención en la actividad de transporte ileal del transportador de ácidos biliares dependiente de sodio humano expresado de forma recombinante (IBAT = cotransportador ileal de Na⁺/ácidos biliares, ASBT = transportador de ácidos biliares apical dependiente de sodio, SLC10A2 = vehículo soluto familia 10, miembro 2).

25

Preparación y práctica del ensayo de inhibición del IBAT in vivo

1. Clonación de un vector de expresión del IBAT humano

Se clonó el ADNc (ácido desoxirribonucleico complementario) del IBAT humano usando métodos habituales de biología molecular, como se describe por ejemplo en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, by Joseph Sambrook and David Russell, y se introduce en el vector pcDNA1 de Invitrogen. La posterior secuenciación del inserto mostró la identidad completa con las bases 599 a 1645 de la secuencia de bases del IBAT humano, descrito por P.A. Dawson y depositado en el banco de datos de secuencias GenBank (número de acceso de GenBank: U10417). Las bases 599 a 1645 corresponden a la región codificante completa del IBAT humano.

40

2. Preparación de una línea celular recombinante con expresión constitutiva de IBAT

El vector de expresión para el IBAT humano se introdujo mediante transfección estable en células CHO (ovario de hámster chino). Para seleccionar los clones de células individuales, se añadió geneticina 400 $\mu\text{g/ml}$ al medio de cultivo celular (medio Ham F12 complementado con suero de ternero fetal al 10%, 100 unidades/ml de penicilina, 100 unidades/ml de estreptomicina). Se ensayó la funcionalidad de los clones de células individuales resultantes de la selección según su actividad de absorción del ácido taurocólico marcado radiactivamente ($[^3\text{H}]\text{-TCA}$). Se seleccionó el clon celular que tenía la actividad de absorción más alta para $[^3\text{H}]\text{-TCA}$, posteriormente mostrado como CHO-hIBAT, para ensayos adicionales y se cultivó adicionalmente en presencia de geneticina 400 $\mu\text{g/ml}$.

3. Medición del efecto de inhibición del compuesto de acuerdo con la invención en la absorción dependiente de IBAT de ácido taurocólico en las células

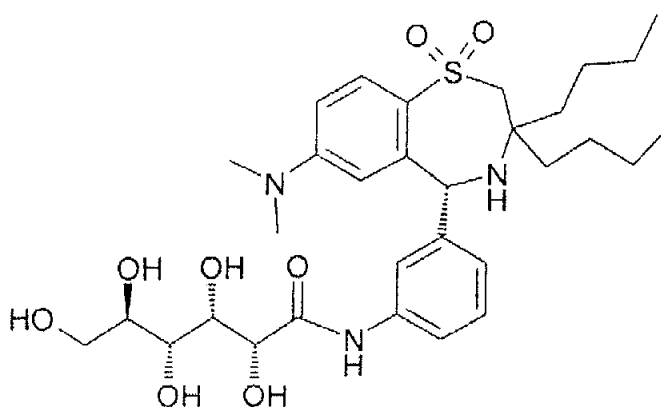
Las células CHO-hIBAT se sembraron con una concentración de 40.000 células por pocillo en medio de cultivo celular en placas de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina y se cultivaron durante 24 h. Después las células se lavaron una vez con tampón de ensayo de transporte sin sodio (cloruro de colina 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5) y después se incubaron o bien con tampón de ensayo de transporte sin sodio como testigo negativo o bien con tampón de ensayo de transporte que comprende sodio (cloruro de sodio 140 mM, cloruro de potasio 2 mM, cloruro de magnesio 1 mM, cloruro de calcio 1 mM, HEPES/Tris 10 mM, pH 7,5) como testigo positivo, a temperatura ambiente durante 30 min. Al mismo tiempo, los pocillos de ensayo también se incubaron en presencia de concentraciones diferentes del compuesto que se iba a examinar en tampón de ensayo de transporte que comprende sodio, a temperatura ambiente durante 30 min. Usando una solución madre 10 mM en dimetilsulfóxido, las sustancias de ensayo se diluyeron de forma adecuada en tampón de ensayo de transporte (40 $\mu\text{l/pocillo}$). Después se inició el ensayo por adición de 10 $\mu\text{l/pocillo}$ de una mezcla de ácido taurocólico marcado radiactivamente ($[^3\text{H}]\text{-TCA}$) y ácido taurocólico sin marcar. La concentración final de ácido taurocólico en el ensayo era 10 μM . Después de un periodo de incubación de 60 min a temperatura ambiente, la reacción se paró por adición de 100 $\mu\text{l/pocillo}$ de tampón de ensayo de transporte sin sodio (4°C), y cada pocillo se lavó tres veces con tampón de ensayo de transporte sin sodio. Finalmente, se añadieron 100 μl de líquido de centelleo a cada pocillo, y la radiactividad absorbida por las células se determinó en un lector de microplaca de centelleo MicroBeta de Wallac.

El efecto de inhibición mitad del máximo de este compuesto (valor de CI_{50} , concentración de inhibición 50) se determinó como sigue:

1. Determinación del valor para 0% de inhibición. Este es el valor medido en ausencia de sustancia, medido en tampón de ensayo de transporte que comprende sodio
2. Determinación del valor para 100% de inhibición. Este es el valor medido en ausencia de sustancia, medido en tampón de ensayo de transporte sin sodio
3. Cálculo de los valores de inhibición, en porcentaje, de las mediciones que se han llevado a cabo en presencia de diferentes concentraciones del compuesto que se iba a examinar. Usando estos valores, después se pudo determinar la concentración de compuesto a la cual la absorción de ácido taurocólico se redujo en 50% (valor de CI50).

Para el Ejemplo A, se encontró que CI50 (IBAT humano) era: 0,155 μ M

Por comparación, también se midió el compuesto más similar de estructura del documento EP 1169313. Para el compuesto 11a (del Ejemplo 5) de fórmula:



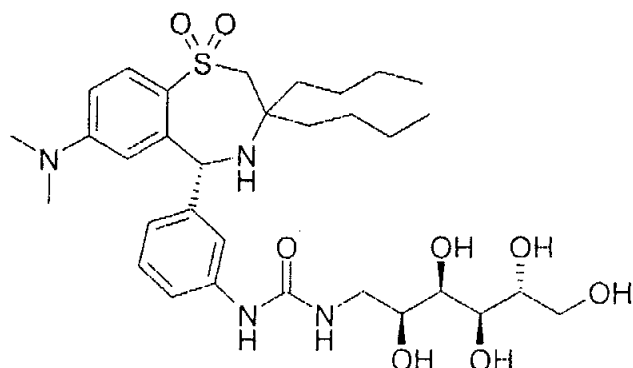
11a

se encontró que la CI50 (IBAT humano) era: 0,319 μ M

Comparado con este ejemplo comparativo del documento EP 1169313, la actividad del compuesto A de acuerdo con la invención es 206% mayor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula A



A

- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un medicamento, que comprende el compuesto según la reivindicación 1.

- 10 3. Un medicamento, que comprende el compuesto según la reivindicación 1, y al menos un compuesto activo adicional.

4. Un medicamento según la reivindicación 3, que comprende, como compuesto activo adicional, uno o más compuestos que normalizan el metabolismo de lípidos.

5. Un medicamento según la reivindicación 3 ó 4, que comprende, como compuesto activo adicional, uno o más antidiabéticos, compuestos activos como hipoglucémicos, fármacos antiadiposos, anorécticos, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de CETP, adsorbentes polímeros de ácidos biliares, inductores del receptor LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína-lipasa, inhibidores de ATP-citrato-liasa, inhibidores de escualeno-sintasa, antagonistas de lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, compuestos activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, antagonistas del receptor de MCH, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, derivados de GLP-1, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, agonistas de MSH

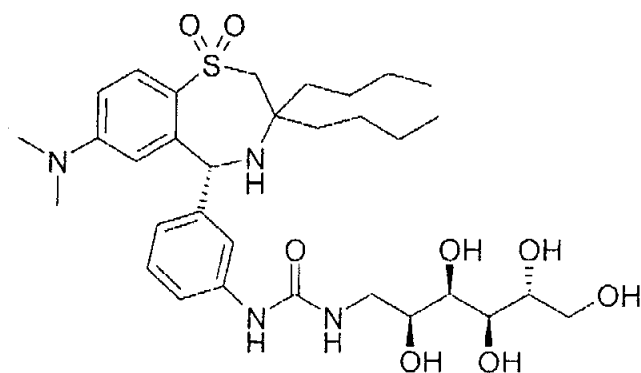
- (hormona estimulantes de melanocitos), agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de
- 5 TRH, moduladores de la proteína 2 o 3 desacoplante, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, inhibidores de 11 β -HSD1, inhibidores de ACC, inhibidores de DPP-IV, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.
- 10 6. Un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4 ó 5, que comprende como auxiliar adicional, una o más sales metálicas.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, para usar como medicamento para tratar trastornos del metabolismo de lípidos.
- 15 8. Un procedimiento para preparar un medicamento que comprende el compuesto según la reivindicación 1, que comprende mezclar el compuesto activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y llevar esta mezcla a una forma adecuada para la administración.
- 20 9. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar la hiperlipidemia.
10. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un
- 25 medicamento para disminuir la concentración de colesterol en el suero.
11. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar los síntomas arterioscleróticos.
- 30 12. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar la resistencia a la insulina.

Resumen

NUEVO DERIVADO DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA CON MEJORES PROPIEDADES, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTE COMPUESTO Y SU USO.

5

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (A)

**A**

y a sus sales fisiológicamente aceptables. Dicho compuesto es adecuado, por ejemplo, como hipolipidémico.

Fax Confirmation

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird

PCT/EP 2006/006849	
Internationales Aktenzeichen	
13 JUL 2006	(13. 07. 06)
Internationales Anmeldedatum	
RO/EP	
Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht) (max. 12 Zeichen)	DE2005/034

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG	
Neues 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxidderivat mit verbesserten Eigenschaften, Verfahren zu dessen Herstellung, diese Verbindung enthaltende Arzneimittel und dessen Verwendung	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.).	Telefonnr.: (069) 305-12104
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Brüningstraße 50 65929 Frankfurt am Main	Telefaxnr.: (069) 357175
Deutschland	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. Des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☒ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.).	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☒ Anmelder und Erfinder ☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)
FRICK, Wendelin c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 65926 Frankfurt am Main Deutschland	Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als: ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	Telefonnr.: (069) 305-12104
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Patentabteilung Industriepark Höchst, Geb. K 801 65926 Frankfurt am Main Deutschland	Telefaxnr.: (069) 357175
	Fernschreibnr.:
	Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

GLOMBIK, Heiner
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

HEUER, Hubert
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

SCHAEFER, Hans-Ludwig
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familiennamen, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

THEIS, Stefan
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main
Deutschland

Diese Person ist:

- ☐ Nur Anmelder
☒ Anmelder und Erfinder
☐ Nur Erfinder (wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Registrierungsnr. des Anmelders beim Amt:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

- ☐ Alle Bestimmungsstaaten ☐ Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☒ Nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ Die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. V BESTIMMUNGEN

Die Einreichung dieses Antrags umfaßt gemäß Regel 4.9 Absatz a die Bestimmung aller Vertragsstaaten, für die der PCT am internationalen Anmeldedatum verbindlich ist, und insoweit verfügbar, für jede Art von Schutzrecht und sowohl für ein regionales als auch für ein nationales Patent.

Dennoch wird

- ☐ DE Deutschland nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ KR Republik Korea nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt
- ☐ RU Russische Föderation nicht für ein nationales Schutzrecht bestimmt

(Obenstehende Kästchen können angekreuzt werden, um die betreffenden Bestimmungen (unwiderruflich) auszuschließen, um zu vermeiden daß eine frühere nationale Anmeldung, deren Priorität beansprucht wird, nach nationalem Recht ihre Wirkung verliert. Siehe die Anmerkungen zu Feld Nr. V für die Folgen solcher nationalen Rechtsvorschriften in diesen und bestimmten anderen Staaten).

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen:

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist der frühere Anmeldung eine:		
		regionale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: * regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Item(1) 15. July 2005 15.07.2005	102005033100.9	DE	Prioranmeldung eingereicht im Namen der „Aventis Pharma Deutschland GmbH“, die ab 01.09.2005 umbenannt wurde in „Sanofi-Aventis Deutschland GmbH“	
Item(2)				
Item(3)				

- ☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist):

- ☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Weitere, siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde:

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherchezuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden):

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist):

Datum (Tag/Monat/Jahr): Aktenzeichen: Staat(oder regionales Amt):

Feld Nr. VIII ERKLÄRUNGEN

Die Felder VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an) :

Anzahl der
Erklärungen

- ☐ Feld Nr. VIII (i) Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders :
- ☐ Feld Nr. VIII (ii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten :
- ☐ Feld Nr. VIII (iii) Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen :
- ☐ Feld Nr. VIII (iv) Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika) :
- ☐ Feld Nr. VIII (v) Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitsschädlichkeit :

Feld Nr. IX KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält:

(a) auf Papier, die folgende Anzahl Blätter:

Antrag (inklusive Erklärungsblätter): : 4
 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollanteil): : 19
 Ansprüche: : 3
 Zusammenfassung: : 1
 Zeichnungen: :
 Teilanzahl: : 27

Sequenzprotokoll :
 Diesbezügliche Tabellen :
 (für beide, Anzahl der Blätter, soweit auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computer-lesbarer Form eingereicht wird; siehe unter (c))

Gesamtanzahl: : 27

(b) ☐ ausschließlich in elektronischer Form (Abschnitt 801 (a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokolle
 (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

(c) ☐ auch in elektronischer Form (Abschnitt 801 (a)(i))

- (i) ☐ Sequenzprotokolle
 (ii) ☐ diesbezügliche Tabellen

Art und Anzahl der Datenträger (Diskette, CD-ROM, CD-R oder sonstige) auf denen sich befinden

☐ Sequenzprotokolle:☐ diesbezügliche Tabellen:

(zusätzliche eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) und/oder 10(ii) in der rechten Spalte angeben)

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr):

Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Anzahl Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)

1. ☒ Blatt für die Gebührenrechnung : 1
 2. ☐ Original einer gesonderten Vollmacht :
 3. ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht :
 4. ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): :
 5. ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift :
 6. ☒ Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer(n) gekennzeichnet: : 1
 7. ☐ Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: :
 8. ☐ Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material :
 9. ☐ Sequenzprotokolle in computerlesbarer Form (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(i) oder (c)(i) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollen identisch ist (sind) :
 10. ☐ Tabellen in computerlesbarer Form im Zusammenhang mit Sequenzprotokollen (Art und Anzahl der Datenträger) :
 (i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung) :
 (ii) ☐ (nur falls Felder (b)(ii) oder (c)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurden) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Abschnitt 802(b-quater) :
 (iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Tabellen identisch ist (sind) :
 11. ☐ Sonstige (einzeln auflisten):

Anzahl

Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

Dr. Wein

Dr. Then

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:

13 JUL 2006

(13. 07. 06)

3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:

4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:

5. Internationale Recherchenbehörde ISA/
(falls zwei oder mehr zuständig sind):6. ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

2. Zeichnungen

☐ eingegangen:☐ nicht eingegangen:

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(31) Clasificación Internacional:

(71) Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

(72) Inventor(es) **WENDELIN FRICK, HEINER GLOMBIK, HUBERT HEUER, HANS-LUDWING SCHAEFER, STEFAN THEIS**

(74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad	(31) N° Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	10 2005 033	15/07/2005	DE
	100.9		

(85) Fecha inicio fase nacional: **22 de julio de 2007**

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **25/01/2007**

Fecha de presentación de la solicitud: **13/07/2006**

N° publicación: **WO 2007/009656 A2**

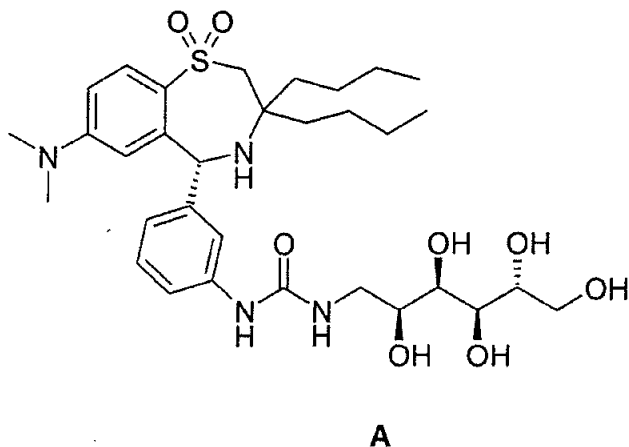
N° de solicitud **PCT/EP2006/006849**

(84) Título: **NUEVO DERIVADO DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA CON MEJORES PROPIEDADES, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTE COMPUESTO Y SU USO**

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) N° Prioridad 32) Fecha (33) Pais 10 2005 033 15/07/2005 DE 100.9		(51) int. Cl.: (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH (72) Inventor(es) WENDELIN FRICK Y OTROS (74) Apoderado: LUIS PATIÑO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 15/02/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 13/07/2006 N° de solicitud PCT/EP2006/006849		(87) Publicación internacional Fecha: 25/01/2007 N° publicación: WO 2007/009656	
(54) Titulo: NUEVO DERIVADO DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA CON MEJORES PROPIEDADES, MÉTODO PARA SU PRODUCCIÓN, MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ESTE COMPUESTO Y SU USO.			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula A



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un medicamento, que comprende el compuesto según la reivindicación 1.
3. Un medicamento, que comprende el compuesto según la reivindicación 1, y al menos un compuesto activo adicional.
4. Un medicamento según la reivindicación 3, que comprende, como compuesto activo adicional, uno o más compuestos que normalizan el metabolismo de lípidos.
5. Un medicamento según la reivindicación 3 ó 4, que comprende, como compuesto activo adicional, uno o más antidiabéticos, compuestos activos como hipoglucémicos, fármacos antiadiposos, anorécticos, inhibidores de HMG-CoA-

reductasa, inhibidores de la absorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de CETP, adsorbentes polímeros de ácidos biliares, inductores del receptor LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de lipoproteína-lipasa, inhibidores de ATP-citrato-lyasa, inhibidores de escualeno-sintasa, antagonistas de lipoproteína (a), inhibidores de lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de α -glucosidasa, compuestos activos que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, antagonistas del receptor de MCH, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, derivados de GLP-1, agonistas de urocortina, agonistas de β 3, agonistas de MSH (hormona estimulantes de melanocitos), agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de serotonina, compuestos serotoninérgicos y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas del crecimiento, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína 2 o 3 desacoplante, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa, inhibidores de 11 β -HSD1, inhibidores de ACC, inhibidores de DPP-IV, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o agonistas de TR- β o anfetaminas.

6. Un medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4 ó 5, que comprende como auxiliar adicional, una o más sales metálicas.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, para usar como medicamento para tratar trastornos del metabolismo de lípidos.



No. 08-002692- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:37:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 52



Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(✓)
- Descripción de la invención	(X)	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	(✓)
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(✓)

COMPLETA (X) 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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- 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 del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Claudio M. Neiva Cortes

Fecha: _____

54

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	8 2692
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/006849
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1598

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. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 08 FEB 2008
adpall