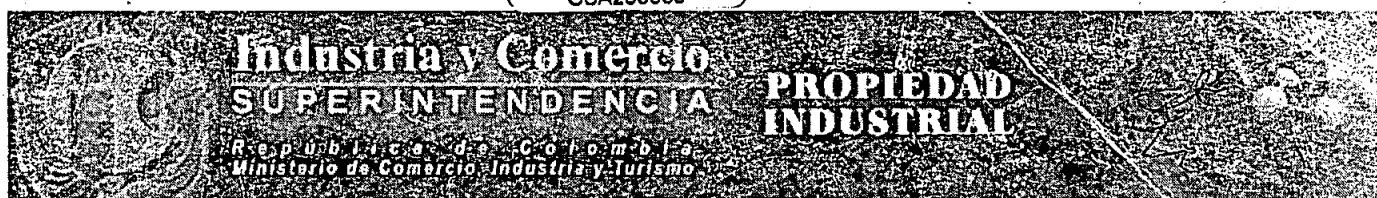




QF



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

08 - 2693

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTE COMPUESTO Y SU USO COMO UN HIPOLIPIDÉMICO

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 281/10 A61P3/06
A61K31/554

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. 08-002693- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:38:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

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: ☐

Número Cual

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/EP2006/006848**

Fecha **13/07/2006**

Publicación Internacional No. **WO 2007/009655 A1**

Fecha **25/01/2007**

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTE COMPUESTO Y SU USO COMO UN HIPOLIPIDÉMICO

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61P3/06 // C07D 281/10 // A61K31/584

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

DE

15/07/2005

10 2005 033 099.1

⑨

Comprobante de pago No. **08 3,462**

Fecha **14/01/2008**

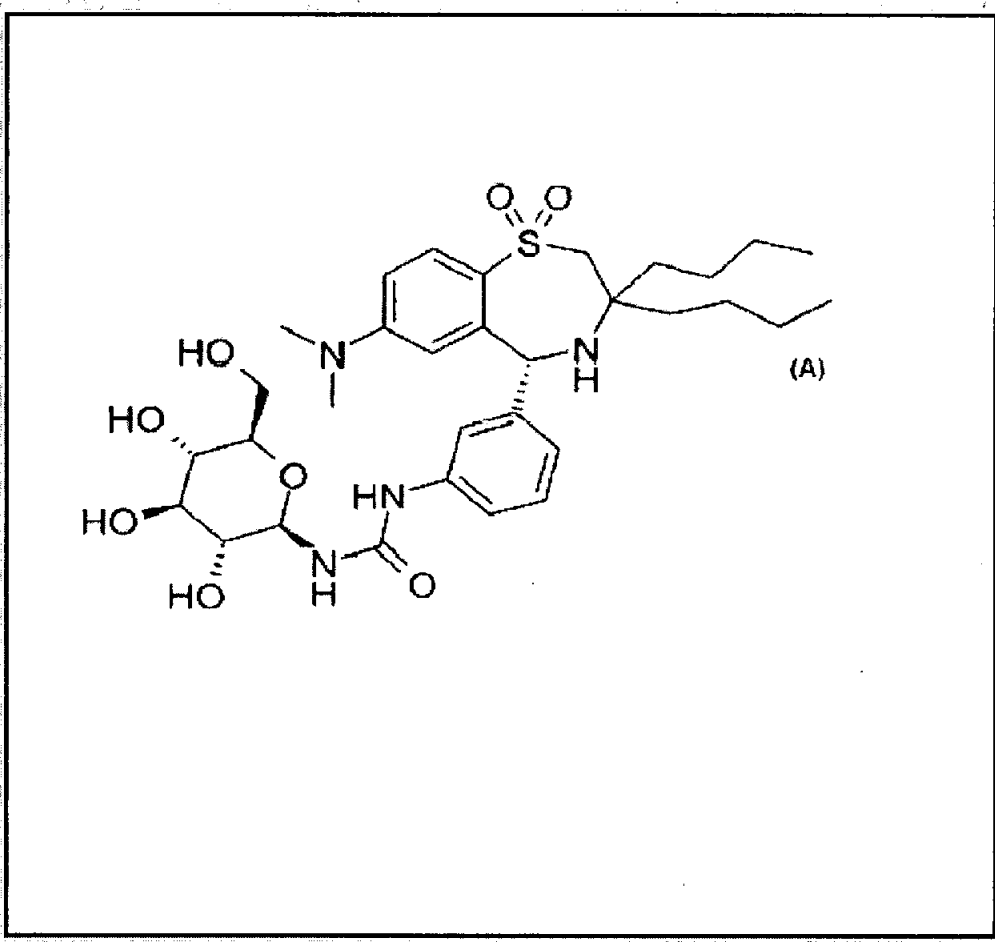
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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 PATINO LEYVA

FIRMA: *[Handwritten Signature]*

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

4 JUN 2008

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 08 - 3,462
FECHA : ENERO 14 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002693- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:38:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 53

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	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:

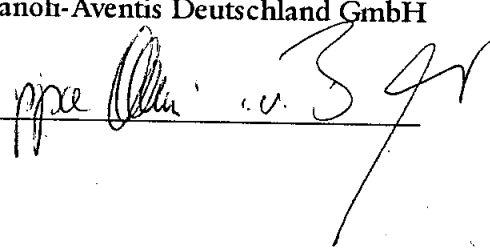
1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial models, as well as their assignments, extensions and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute 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 trasposos, 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 creyeren 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



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,

werden 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



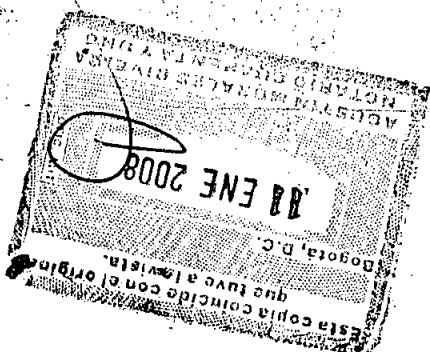
Friedrich, Notar

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)

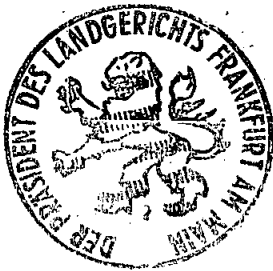
1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Friedrich
3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des(der)
Notars

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

i.A. Simon



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

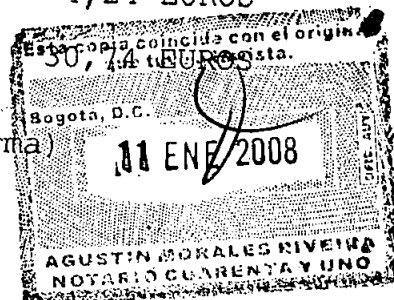
Impuesto Artículo 141, 32, 45 Disp. Impuestos 13,50 EUROS

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

REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA
NOTARIO
FRANKFURT AM MAIN
05.12.05
91 Ea A 9637
EL PRESIDENTE DEL TRIBUNAL REGIONAL
EN FRANKFURT AM MAIN

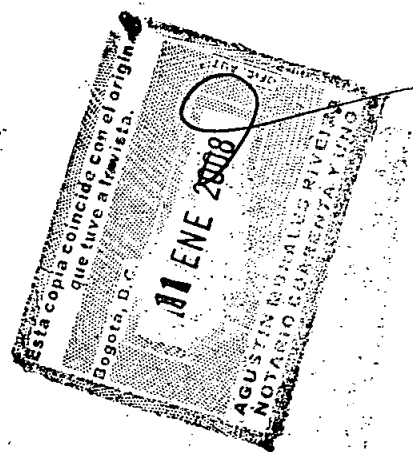
Esta copia coincide con el original que tuve a la vista.

Bogotá, D.C.

01 ENE 2008

AGUSTIN MORALE
NOTARIO CUARE

ADOEF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 DIC 27 P 12:03

Clus
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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 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

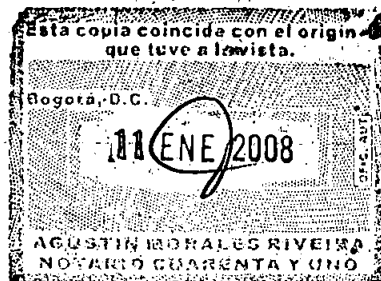
The undersigned Klaus Peter Friedrich certifies that the preceding signatures reading Elmar-Michael Wein and Dieter Breuer are authentic; that the signers at present fill the position of Prokurist and of Authorized Signatory of Sanofi Aventis Deutschland GmbH; that they are empowered to grant this power 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



[Signature]
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



9

[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

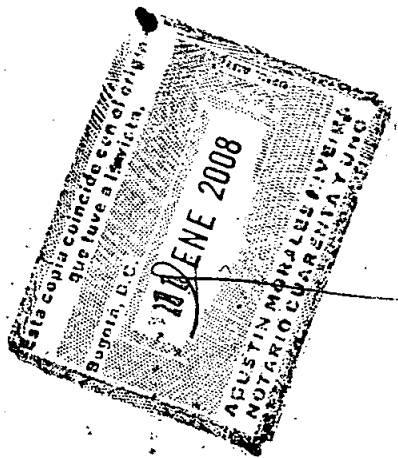
El día de hoy, 19 de Mayo de 2006

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]

M. Méndez
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSC
2008
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

196270
Miguel Méndez
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006-01-18 A 10:59
Cris
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

COMPROBANTE
CERIFICACION

[Firmado por el Jefe de Legalizaciones]

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Januar 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/009655 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 281/10 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

Main (DE). THEIS, Stefan [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis
Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/006848

(22) Internationales Anmeldedatum:

13. Juli 2006 (13.07.2006)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2005 033 099.1 15. Juli 2005 (15.07.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH
[DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRICK, Wendelin
[DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926
Frankfurt am Main (DE). GLOMBIK, Heiner [DE/DE];
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frank-
furt am Main (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am
Main (DE). SCHAEFER, Hans-Ludwig [DE/DE]; c/o
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (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).

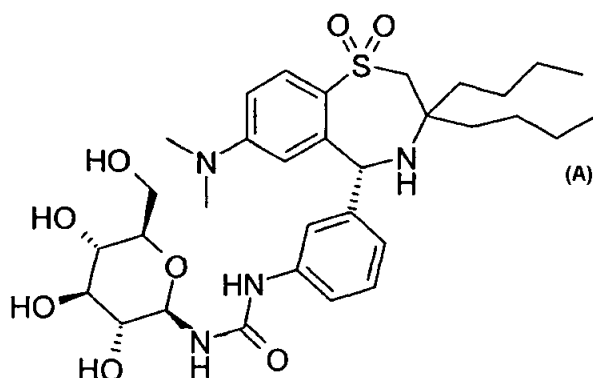
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 1,4-BENZOTHIAZEPINE 1,1-DIOXIDE DERIVATIVE, PROCESS FOR ITS PREPARATION, MEDICAMENTS
COMPRISING THIS COMPOUND, AND USE THEREOF AS A HYPOLIPIDAEMIC

(54) Bezeichnung: 1,4-BENZOTHIAZEPIN-1, 1-DIOXIDDERIVAT, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG, DIESE
VERBINDUNG ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DESSEN VERWENDUNG ALS HYPOLIPIDÄMIKUM



(57) Abstract: The invention relates to the compound of
the formula (A) and also to its physiologically acceptable
salts. The compound is suitable as, for example, a hy-
polipidaemic.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Ver-
bindung der Formel (A), sowie deren physiologisch ver-
trägliche Salze. Die Verbindung eignet sich z.B. als Hy-
polipidämikum.

WO 2007/009655 A1

Beschreibung

1,4-BENZOTHAZEPIN-1, 1-DIOXIDDERIVAT, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNG ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DESSEN VERWENDUNG ALS HYPOLIPIDÄMIKUM

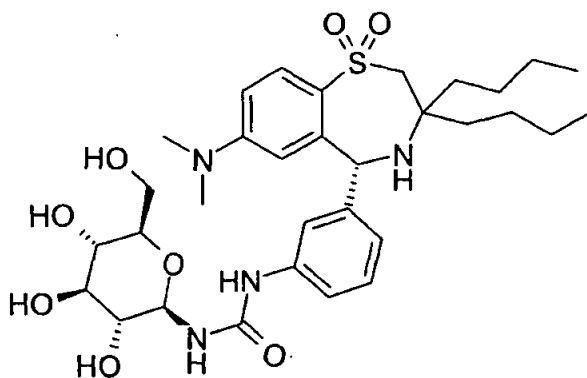
5

Die Erfindung betrifft ein substituiertes 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxidderivat und dessen physiologisch verträgliche Salze.

- 10 Es sind bereits 1,4-Benzothiazepin-1,1-Dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden (EP 1 169 313).

- Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen,
15 die im Gegensatz zu den in EP 1 169 313 beschriebenen Verbindungen eine deutlich verbesserte Wirkung zeigt.

Die Erfindung betrifft daher die Verbindung der Formel A



A

20

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindung sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure.

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Form. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindung gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel A" auf die Verbindung der Formel A wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze und Solvate.

Die Verbindung der Formel A kann auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel A, die erforderlich ist, um den

gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,01 mg bis 100 mg

- 5 (typischerweise von 0,05 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag.

- Oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600
- 10 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel A selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht
- 15 gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel A. Die
- 20 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

- 25 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenn gleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel A abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte
- 30 Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polylvinylacetatphthalat,

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

5 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel A enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie
10 bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls
15 erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteter Verbindung in einer
20 geeigneten Maschine hergestellt werden.
25

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel A mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise
30 Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthält geeignete Metallsalze, wie zum Beispiel Calcium-, Aluminium-, Eisen-, Kupfer-, Zink-, Magnesium-, Mangan-, oder Zinksalze. Bevorzugt sind Calcium- und Zinksalze, wie zum Beispiel Calciumphosphat, Calciumlactat, Calciumcarbonat, Calciumgluconat, Calciumacetat, Zinkphosphat, Zinklactat, Zinkcarbonat, Zinkgluconat oder Zinkacetat. Der Zusatz dieser Salze zur pharmazeutischen Zusammensetzung kann das Auftreten von Diarrhoe beim Patienten mildern oder verhindern.

- 10 Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:
Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2005, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel A insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

- 20 Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S, in WO 01/04156 von Zealand oder in WO 00/34331 von Beaufour-Ipsen offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

- 25 Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Hemmstoffe der Glykogenphosphorylase, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder
- 30

Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, des Glukosetransports und der Glukoserückresorption, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, oder mit einer Verbindung, wie in PCT/EP 2004/00269, PCT/EP 2003/05815, PCT/EP 2003/05814, PCT/EP 2003/05816, EP 0114531 oder US 6,498,156 beschrieben, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, WO 03/020269 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A

in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757,
5 verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in
15 Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512) verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in
30 Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit Insulin verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

- 15 Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl)methoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Adenosin A1 Agonisten, wie z. B. solchen, die in EP 0912520 oder PCT/EP06749 beschrieben sind, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit
 5 mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

- 10 Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "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-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), Cannabinoid Rezeptor 1
 15 Antagonisten (siehe z.B. EP 0656354, WO 00/15609 oder WO 02/076949), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-
 20 benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten
 25 (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, MCH (melanin-konzentrierendes Hormon) Rezeptor Antagonisten (siehe z.B. WO 03/15769), CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-
 30 dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525) oder SR-146131 (WO 0244150) oder SSR-125180), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B.

Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen
5 (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiäbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. 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
10 Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), Hemmstoffen der 11 β -HSD1 (11-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase Typ1) (siehe z.B. WO 01/90094 oder T.Barf et al., J. Med. Chem. (2002), 45, 3813-3815), Hemmstoffen der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC; siehe z.B. WO 99/46262),
15 Hemmstoffen der Dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV; siehe z.B. EP 1259246),)RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-
20 Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphetamin oder Amphetamin.

25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel A in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia,

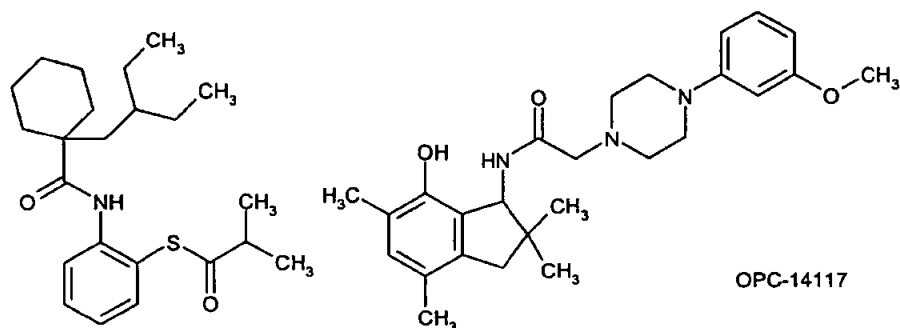
- 5 ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel A und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von
- 10 Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als

15 unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

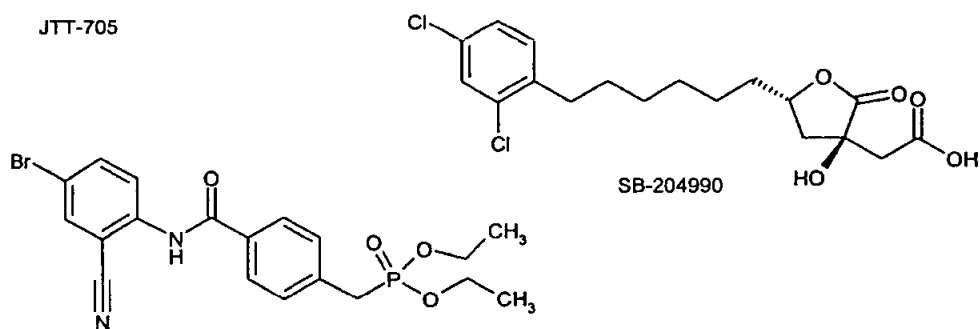
12

10



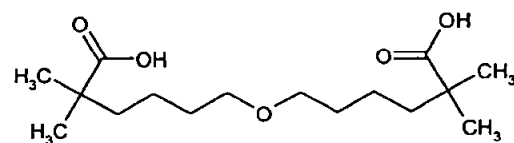
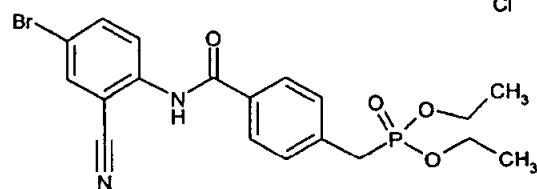
OPC-14117

JTT-705

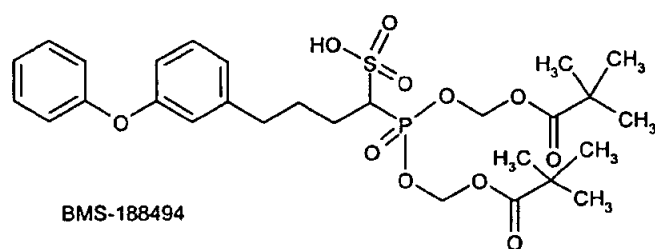


SB-204990

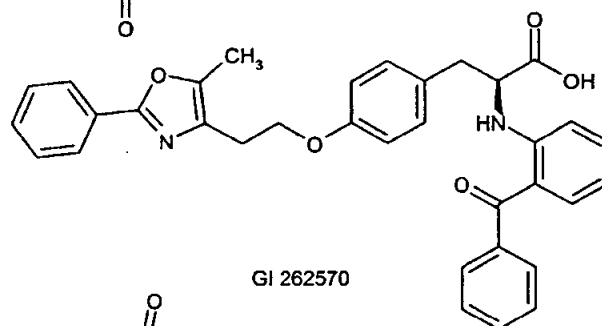
NO-1886



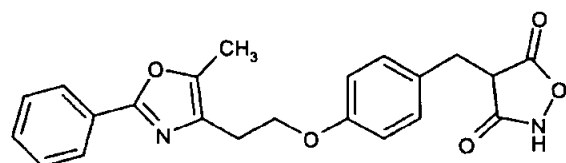
CI-1027



BMS-188494

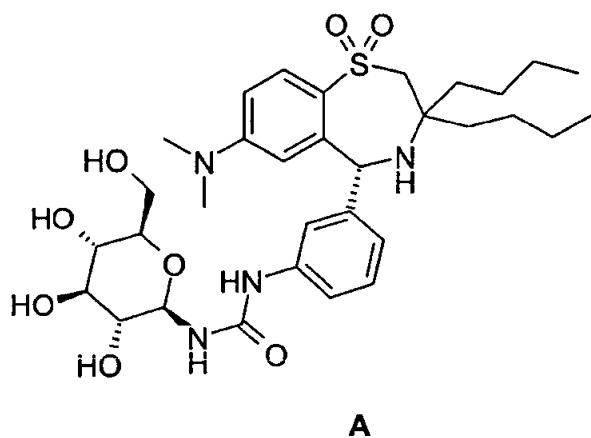


GI 262570

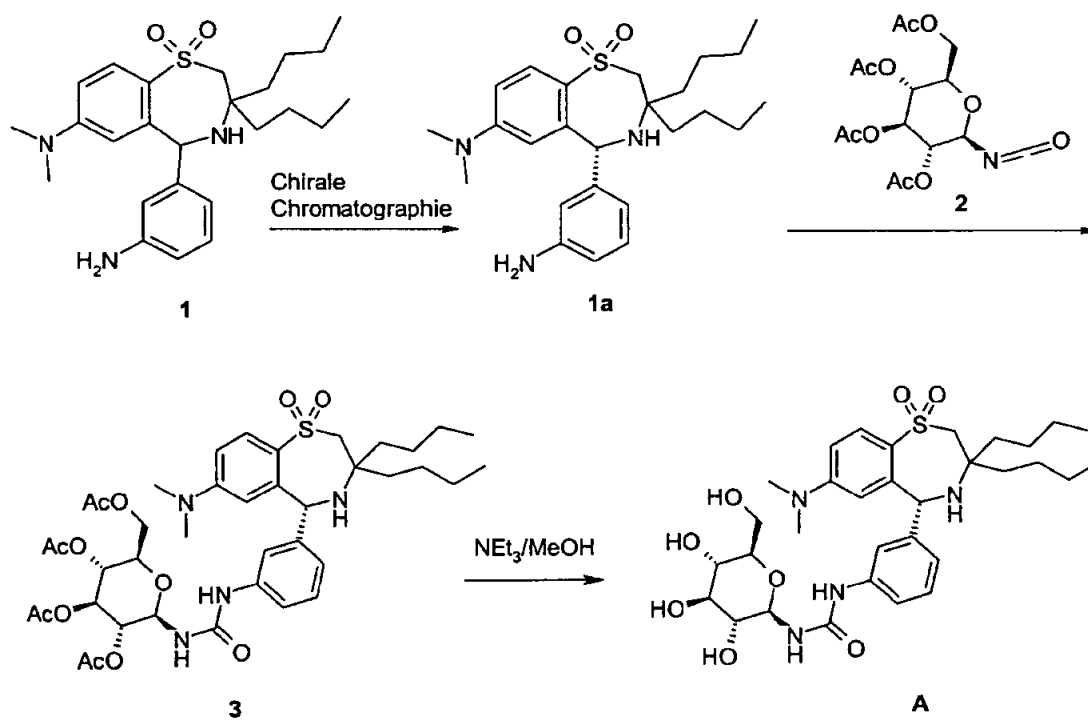


JTT-501

Beispiel A



5 Die Verbindung A wurde wie folgt hergestellt:



Synthese von Verbindung 1a:

Die enantiomerenreine Verbindung **1a** wird aus dem racemischen Anilid **1** (EP 1 169 313 Verbindung **8a/b**) durch eine chirale Chromatographie mit Chiralpak AS-H76 mit dem Eluent n-Heptan/Methanol/Ethanol 10/1/1 plus 0.1% DEA erhalten. Durch Kristallisation aus THF/EE/n-Heptan kann die Verbindung **1a** hochgereinigt werden (ee von 99.9%). Das Eutomer hat einen positiven Drehwert und die absolute Stereochemie wurde mit einer Einkristallröntgenstruktur bestimmt.

Synthese von Verbindung 3:

6g Anilid **1a** und 7.5 g Isocyanat **2** (Synlett 2003, 1, 47-50) werden in 150 ml Methylenchlorid bei Raumtemperatur gelöst. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 10.5 g (95%) **3** als farbloser Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:2). $R_f = 0.3$. $C_{40}H_{56}N_4O_{12}S$ (816.98). MS $(M+H)^+ = 817.33$.

Synthese von Verbindung A:

9.7 g **3** werden in 120 ml Methanol und 40 ml Triethylamin gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand in 60 ml Ethylacetat heiß gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 50 ml Ethylacetat/n-Heptan (4:1) zu. Die Suspension wird 30 Minuten gerührt, der Niederschlag wird abgesaugt und mit 30 ml Ethylacetat/n-Heptan (4:1) gewaschen. Ausbeute 7.01g (91%) **A** als amorpher Feststoff und 450 mg Mutterlauge (enthält 40-50 % **A**). DC (Methylenchlorid/Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). $R_f = 0.5$. $C_{32}H_{48}N_4O_8S$ (648.83). MS $(M+H)^+ = 649.26$.

Die biologische Prüfung der erfindungsmäßigen Verbindung A erfolgte durch den *in vitro* IBAT Hemmtest. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfindungsmäßigen Verbindung auf die Transportaktivität des rekombinant exprimierten humanen natrium-abhängigen ilealen Gallensäuretransporters (IBAT = ileal Na⁺/bile acid cotransporter, ASBT = apical sodium-dependent bile acid transporter, SLC10A2 = solute carrier family 10, member 2).

Vorarbeiten und Durchführung des *in vitro* IBAT Hemmtestes:

1. Klonierung eines Expressionsvektors für den humanen IBAT

Die cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) des humanen IBAT wurde über molekularbiologische Standardmethoden, wie z.B. in Molecular Cloning: A Laboratory Manual von Joseph Sambrook und David Russell beschrieben, kloniert und in den pcDNA1 Vektor der Fa. Invitrogen eingebracht. Die anschließende Sequenzierung des Inserts ergab vollständige Identität mit den Basen 599 bis 1645 der von P.A. Dawson beschriebenen und in der GenBank Sequenzdatenbank hinterlegten Basensequenz für den humanen IBAT (GenBank Accession Nummer: U10417). Die Basen 599 bis 1645 entsprechen der kompletten kodierenden Region des humanen IBAT.

2. Herstellung einer rekombinanten Zelllinie mit konstitutiver Expression des humanen IBAT

Der Expressionsvektor für den humanen IBAT wurde mittels stabiler Transfektion in CHO (chinese hamster ovary) Zellen eingeführt. Zur Selektion von Einzelzellklonen wurde dem Zellkulturmedium (Ham's F12 Medium supplementiert mit 10% fötalem Kälberserum, 100 Einheiten/ml Penicillin, 100 Einheiten/ml Streptomycin) 400µg/ml Geneticin zugesetzt. Die Funktionalität der aus der Selektion resultierenden Einzelzellklone wurde über deren Aufnahmeaktivität für radioaktiv markierte Taurocholsäure ([³H]-TCA) getestet. Derjenige Zellklon mit der höchsten Aufnahmeaktivität für [³H]-TCA, nachfolgend CHO-hIBAT bezeichnet, wurde für die

weiteren Tests ausgewählt und weiterhin in Anwesenheit von 400µg/ml Geneticin kultiviert.

5 3. Messung der hemmenden Wirkung der erfindungsmäßigen Verbindung auf die IBAT-abhängige Aufnahme von Taurocholsäure in Zellen

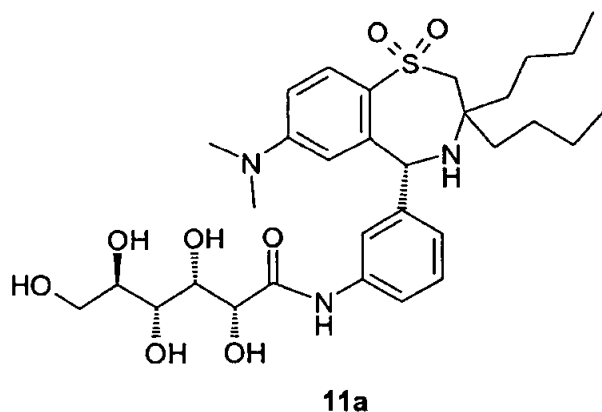
CHO-hIBAT Zellen wurden in einer Konzentration von 40 000 Zellen pro Well in Poly-D-Lysin-beschichtete 96-Well Platten in Zellkulturmedium ausgesät und für 24 h kultiviert. Dann wurden die Zellen einmal mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer (140mM Cholinchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) gewaschen und anschließend entweder mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer als Negativkontrolle oder mit natrium-haltigem Transport Assay Puffer (140mM Natriumchlorid, 2mM Kaliumchlorid, 1mM Magnesiumchlorid, 1mM Kalziumchlorid, 10mM HEPES/Tris, pH7,5) als Positivkontrolle für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Gleichzeitig wurden auch die Testwells in Anwesenheit der zu untersuchenden Verbindung in unterschiedlicher Konzentration für 30 min bei Raumtemperatur in natrium-haltigem Transport-Assay-Puffer inkubiert. Die Testsubstanzen wurden ausgehend von einer 10mM Stammlösung in Dimethylsulfoxid entsprechend in Transport-Assay-Puffer verdünnt (40µl/Well). Der Test wurde anschließend durch Zugabe von 10µl/Well einer Mischung aus radioaktiv markierter Taurocholsäure ($[^3\text{H}]$ -TCA) und unmarkierter Taurocholsäure gestartet. Die Endkonzentration der Taurocholsäure im Test lag bei 10µM. Nach einer Inkubationszeit von 60 min bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 100µl/Well natrium-freiem Transport-Assay-Puffer (4°C) gestoppt und jedes Well dreimal mit natrium-freiem Transport-Assay-Puffer gewaschen. Zuletzt wurde jedem Well 100µl Szintillationsflüssigkeit zugegeben und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität in einem MicroBeta Scintillation Microplate Reader der Fa. Wallac bestimmt.

30 Die halbmaximale Hemmwirkung der Testverbindung (IC₅₀ Wert, inhibitory concentration 50) wurde folgendermaßen bestimmt:

1. Feststellung des Wertes für 0% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-haltigem Transport-Assay-Puffer.
2. Feststellung des Wertes für 100% Inhibition. Dies ist der Messwert bei Abwesenheit von Substanz, gemessen in natrium-freiem Transport-Assay-Puffer.
3. Errechnung der prozentualen Hemmwerte derjenigen Messungen, die in Anwesenheit unterschiedlicher Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindung durchgeführt wurden. Daraus konnte dann diejenige Konzentration der Verbindung ermittelt werden, welche die Aufnahme der Taurocholsäure um 50% reduziert (IC₅₀ Wert).

Für Beispiel A ergab sich IC₅₀(human IBAT): 0.057 μM

Zum Vergleich wurde die strukturell ähnlichste Verbindung aus EP 1 169 313 ebenfalls gemessen. Dabei ergab sich für die Verbindung 11a (aus Beispiel 5) der Formel



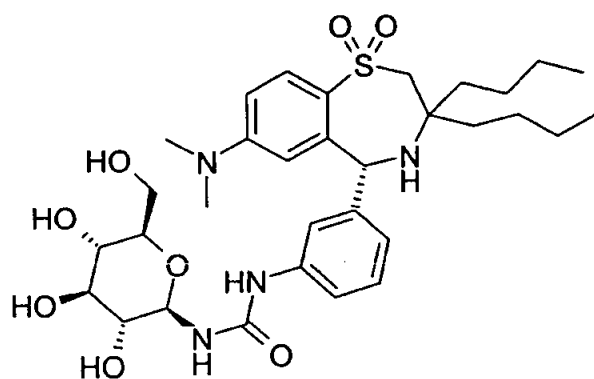
IC₅₀(human IBAT): 0.319 μM

Die erfindungsgemäße Verbindung A zeigt gegenüber diesem Vergleichsbeispiel aus EP 1 169 313 eine um 560% höhere Wirkung.

18

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel A,



A

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1.
3. Arzneimittel enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
4. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen, die den Lipidstoffwechsel normalisieren, enthält.
5. Arzneimittel, gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, Antiadiposita, Anorektika, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase

Inhibitoren, Squalen synthetase inhibitoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, Cannabinoid Rezeptor 1 Antagonisten, MCH Rezeptor Antagonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, GLP-1-Derivate, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, 11 β -HSD1-Hemmstoffe, ACC-Hemmstoffe, DPP-IV-Hemmstoffe, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

6. Arzneimittel, gemäß einem der Ansprüche 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Hilfsstoff eine oder mehrere Metallsalze enthält.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend die Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

9. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

10. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Senkung des Serumcholesterinspiegels.

5 11. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.

12. Verwendung der Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/006848

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D281/10 A61K31/55 A61P3/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 169 313 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 9 January 2002 (2002-01-09) cited in the application Examples	1-12
A	EP 0 864 582 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 16 September 1998 (1998-09-16) Examples	1-12
A	EP 0 153 913 A (BOLIDEN AKTIEBOLAG) 4 September 1985 (1985-09-04) Examples	1-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 September 2006		06/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Baston, Eckhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/006848

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1169313	A	09-01-2002	AT 243686 T 15-07-2003
			AU 765199 B2 11-09-2003
			AU 4108700 A 14-11-2000
			BR 0009641 A 08-01-2002
			CA 2369070 A1 19-10-2000
			CN 1346352 A 24-04-2002
			CZ 20013610 A3 16-01-2002
			DE 19916108 C1 11-01-2001
			DK 1169313 T3 06-10-2003
			EE 200100495 A 16-12-2002
			WO 0061568 A2 19-10-2000
			ES 2200860 T3 16-03-2004
			HK 1044537 A1 21-10-2004
			HR 20010725 A2 31-12-2002
			HU 0200644 A2 29-07-2002
			JP 2002541248 T 03-12-2002
			NO 20014792 A 02-10-2001
			NZ 514656 A 28-11-2003
			PL 350984 A1 24-02-2003
			PT 1169313 T 28-11-2003
			RU 2232155 C2 10-07-2004
			SK 14162001 A3 05-03-2002
			TR 200102910 T2 21-03-2002
			US 6277831 B1 21-08-2001
			ZA 200107989 A 07-06-2002
EP 0864582	A	16-09-1998	NONE
EP 0153913	A	04-09-1985	AU 565553 B2 17-09-1987
			AU 3732285 A 15-08-1985
			CA 1233029 A1 23-02-1988
			DD 233855 A1 12-03-1986
			DE 3569574 D1 24-05-1989
			ES 8602957 A1 16-03-1986
			FI 850165 A 08-08-1985
			IN 162246 A1 23-04-1988
			JP 60187633 A 25-09-1985
			MX 11439 A 01-12-1993
			MX 164922 B 02-10-1992
			PL 251851 A1 17-12-1985
			SE 441189 B 16-09-1985
			SE 8400624 A 08-08-1985
			US 4584017 A 22-04-1986
			ZA 8500384 A 25-09-1985

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/006848

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D281/10 A61K31/55 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 169 313 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 9. Januar 2002 (2002-01-09) in der Anmeldung erwähnt Examples	1-12
A	EP 0 864 582 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 16. September 1998 (1998-09-16) Examples	1-12
A	EP 0 153 913 A (BOLIDEN AKTIEBOLAG) 4. September 1985 (1985-09-04) Examples	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. September 2006

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/10/2006

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Baston, Eckhard

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/006848

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1169313	A	09-01-2002	AT 243686 T	15-07-2003
			AU 765199 B2	11-09-2003
			AU 4108700 A	14-11-2000
			BR 0009641 A	08-01-2002
			CA 2369070 A1	19-10-2000
			CN 1346352 A	24-04-2002
			CZ 20013610 A3	16-01-2002
			DE 19916108 C1	11-01-2001
			DK 1169313 T3	06-10-2003
			EE 200100495 A	16-12-2002
			WO 0061568 A2	19-10-2000
			ES 2200860 T3	16-03-2004
			HK 1044537 A1	21-10-2004
			HR 20010725 A2	31-12-2002
			HU 0200644 A2	29-07-2002
			JP 2002541248 T	03-12-2002
			NO 20014792 A	02-10-2001
			NZ 514656 A	28-11-2003
			PL 350984 A1	24-02-2003
			PT 1169313 T	28-11-2003
			RU 2232155 C2	10-07-2004
			SK 14162001 A3	05-03-2002
			TR 200102910 T2	21-03-2002
			US 6277831 B1	21-08-2001
			ZA 200107989 A	07-06-2002
EP 0864582	A	16-09-1998	KEINE	
EP 0153913	A	04-09-1985	AU 565553 B2	17-09-1987
			AU 3732285 A	15-08-1985
			CA 1233029 A1	23-02-1988
			DD 233855 A1	12-03-1986
			DE 3569574 D1	24-05-1989
			ES 8602957 A1	16-03-1986
			FI 850165 A	08-08-1985
			IN 162246 A1	23-04-1988
			JP 60187633 A	25-09-1985
			MX 11439 A	01-12-1993
			MX 164922 B	02-10-1992
			PL 251851 A1	17-12-1985
			SE 441189 B	16-09-1985
			SE 8400624 A	08-08-1985
			US 4584017 A	22-04-1986
			ZA 8500384 A	25-09-1985

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
5 in vitro.

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.

10 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.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula A que es necesaria
15 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 kilogramo de peso corporal, p. ej., 0,1-10 mg/kg/día.

20 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 mencionadas, preferiblemente están presentes junto con un vehículo aceptable, en forma de una
25 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 perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis individual, por ejemplo, en forma de un comprimido que puede contener de 0,05% a 95% en peso del
30 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, que consisten esencialmente en mezclar los constituyentes con sustancias vehículo farmacológicamente aceptables y/o
35 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 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. Los 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 vehículo líquido y/o 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 arábiga o tragacanto, y pastillas, que incluyen el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

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:

10 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.

20 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

25 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, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina o rosuvastatina.

5 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula I se administran combinados con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal 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.

10 En una realización de la invención, los compuestos de fórmula A se administran combinados con un agonista de PPAR gamma, tal 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.

15 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.

20 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.

25 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 US 6.342.512).

30 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.

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

35 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.

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
5 nicotínico.

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.

10 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.

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

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-
20 quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados 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
25 0912520 o PCT/EP06749.

En una realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados 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
30 con más de uno de los compuestos mencionados, por ejemplo, combinados con 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 otra realización, los compuestos de fórmula A se administran combinados
35 con moduladores de CART (véase "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), antagonistas de NPY, p. ej. hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]-ciclohexil-metil}amida del ácido naftaleno-1-sulfónico (CGP 71683A)), antagonistas del receptor 1 de cannabinoides (véase, p. ej., los documentos EP 0656354, 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-metilbencoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea (SB-334867-A)), agonistas de H3 sal del ácido oxálico de la (3 ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo-[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208));

10 agonistas de TNF, antagonistas de CRF (p. ej. [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (p. ej. urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ (p. ej. hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol

15 (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 (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

25 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 0462884) moduladores de la proteína 2 o proteína 3 desacoplante, agonistas de leptina (véase, p. ej. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina;

30 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

35 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 otro compuesto activo es dexanfetamina o anfetamina.

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

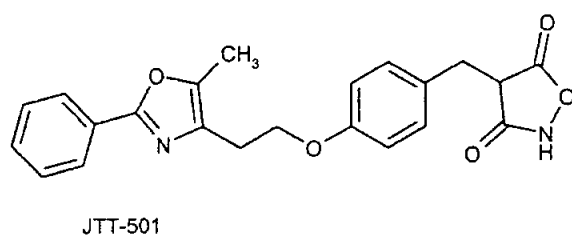
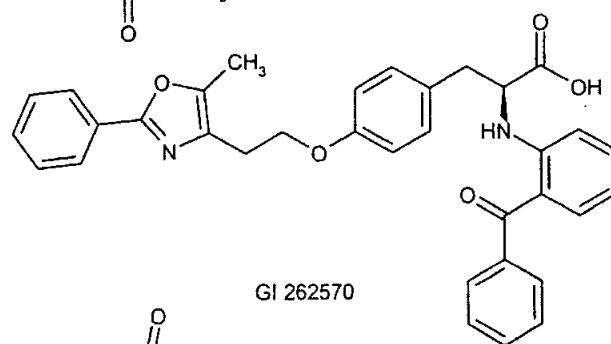
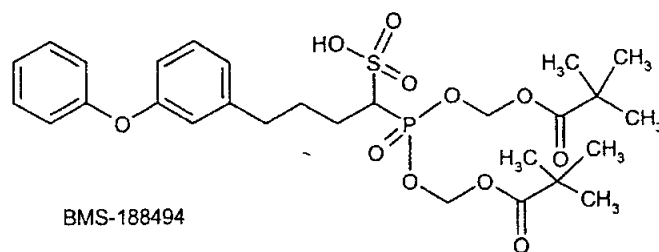
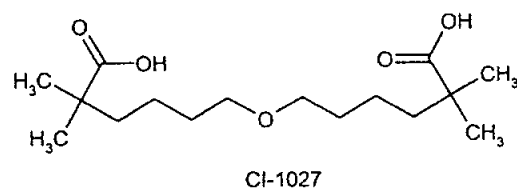
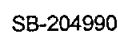
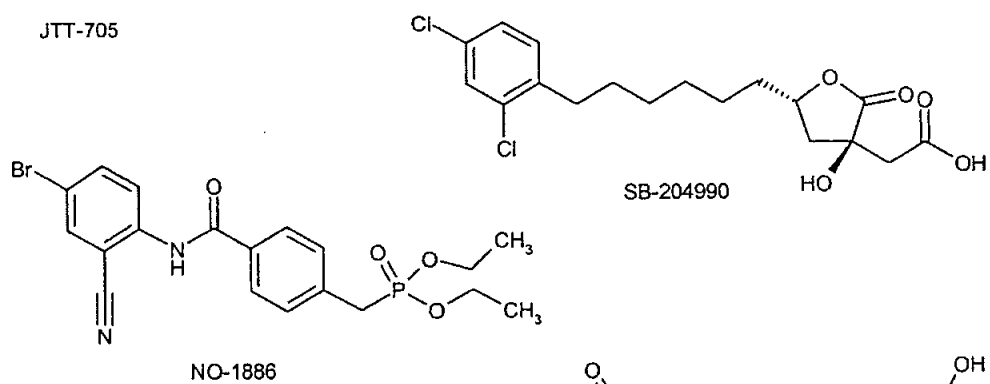
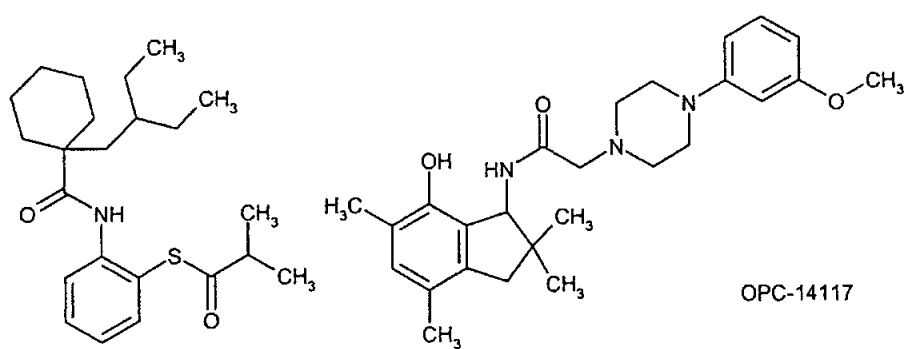
Todavía en otra realización, el otro compuesto activo es sibutramina.

10 En una realización, el otro compuesto activo es orlistat.

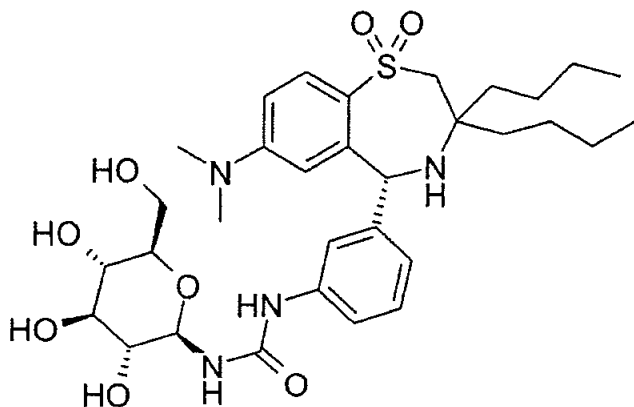
En una realización, el otro compuesto activo es mazindol o fentermina.

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.

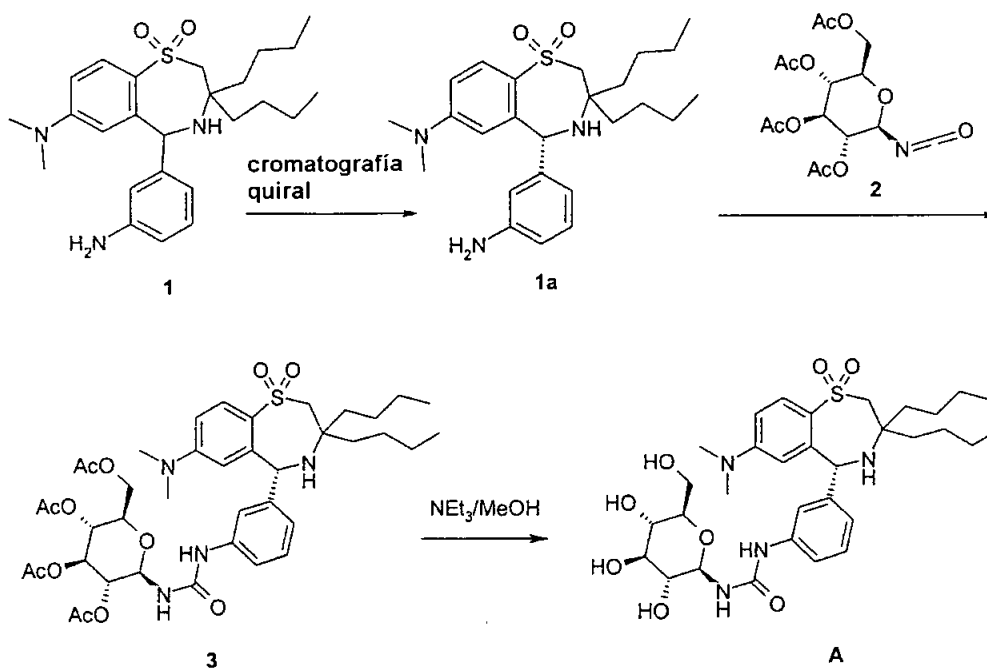
20 Se comprenderá que cada combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y, si se desea, una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales, se considera que está dentro del alcance protegido de la presente invención.



Ejemplo A

**A**

El compuesto A se prepara como sigue:



5

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

10

estereoquímica absoluta se determinó por estructura de rayos X de monocristal.

Síntesis del compuesto 3:

5 A temperatura ambiente se disuelven 6 g de la anilida **1a** y 7,5 g de isocianato **2** (*Synlett* 2003, 1, 47-50), a temperatura ambiente, 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 10,5 g (95%) de **3** en forma de un sólido incoloro. TLC (n-heptano/acetato de etilo 1:2). $R_f = 0,3$. $C_{40}H_{56}N_4O_{12}S$ (816,98).
10 EM (M+H)⁺ = 817,33.

Síntesis del compuesto A:

15 Se disuelven 9,7 g de **3** en 120 ml de metanol y 40 ml of trietilamina y se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se concentra y el residuo se disuelve en 60 ml de acetato de etilo caliente. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden 50 ml de acetato de etilo/n-heptano (4:1). La suspensión se agita durante 30 minutos y el precipitado se filtra con succión y se lava con 30 ml de acetato de etilo/n-heptano (4:1). Rendimiento 7,01 g (91%) de compuesto **A** en forma de un
20 sólido amorfo y 450 mg de aguas madres (comprenden 40-50% de compuesto **A**). TLC (cloruro de metileno/metanol/amoniaco concentrado 30/10/3). $R_f = 0,5$. $C_{32}H_{48}N_4O_{18}S$ (648,83). EM (M + H)⁺ = 649,26.

25 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 (BAT = cotransportador ileal de Na⁺/ácidos biliares, ASBT = transportador de ácidos biliares apical dependiente de sodio, SLC10A2 = vehículo soluto familia 10, miembro 2).

30

Preparación y práctica del ensayo de inhibición del IBAT in vitro:

1. Clonación de un vector de expresión del IBAT humano

35 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
5 secuencias GenBank (número de acceso de GenBank: U10417). Las bases 599 a 1645 corresponden a la región codificante completa del IBAT humano.

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

10

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 µg/ml al medio de cultivo celular (medio Ham F12 complementado con suero de ternero fetal al 10%, 100 unidades/ml de
15 penicilina, 100 unidades/ml de estreptomycin). Se ensayó la funcionalidad de los clones de células individuales resultantes de la selección según su actividad de absorción del ácido taurocólico marcado radiactivamente ($[^3\text{H}]$ -TCA). Se seleccionó el clon celular que tenía la actividad de absorción más alta para $[^3\text{H}]$ -TCA, mostrado subsiguientemente como CHO-hIBAT, para ensayos adicionales y se cultivó
20 adicionalmente en presencia de geneticina 400 µg/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

25

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
30 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
35 incubaron en presencia de concentraciones diferentes del compuesto que se iba a examinar en tampón de ensayo de transporte que comprende sodio, a temperatura

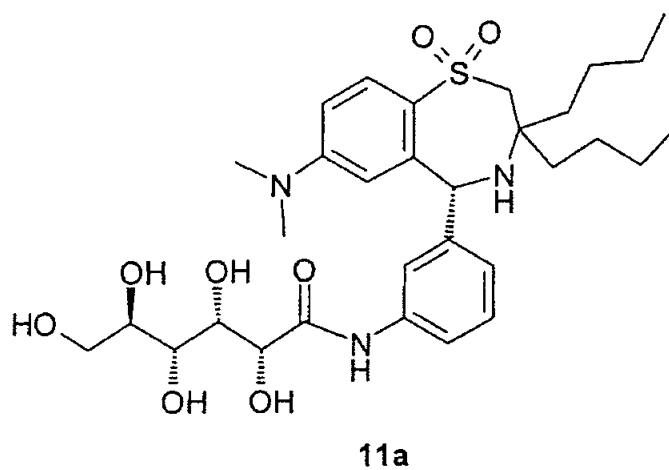
ambiente durante 30 min. Usando una solución madre 10 mM en dimetilsulfóxido, las sustancias de ensayo se diluyeron de forma adecuada en tampón de ensayo de transporte (40 µl/pocillo). Después se inició el ensayo por adición de 10 µl/pocillo de una mezcla de ácido taurocólico marcado radiativamente ($[^3\text{H}]$ -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 µl/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 CI50, 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: 0,057 µM

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

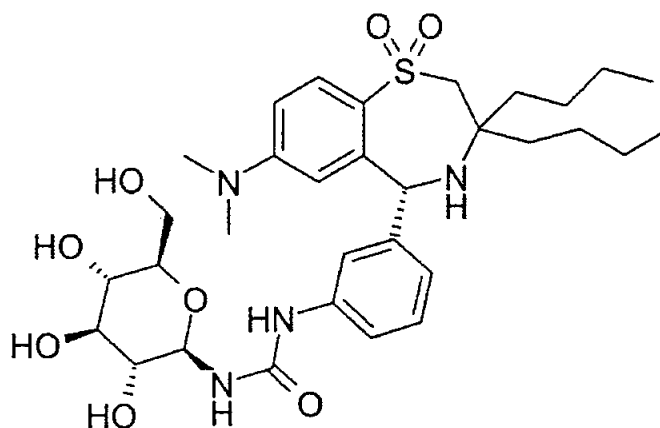


se encontró que la CI₅₀ (IBAT humano) era: 0,319 μ M

Comparado con este ejemplo comparativo del documento EP 1169313, la actividad del compuesto A de acuerdo con la invención es 560% 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
15 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
20 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,
25 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, 5 agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, derivados de GLP 1, agonistas de urocortina, agonistas de α 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, 10 compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH, moduladores de la proteína 2 ó 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.

15

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

20

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

25

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.

9. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar la hiperlipidemia.

30

10. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un 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.

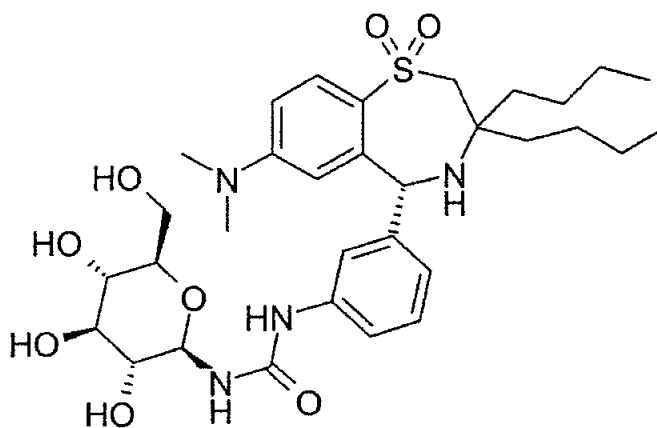
35

12. El uso del compuesto según la reivindicación 1, para preparar un medicamento para tratar la resistencia a la insulina

Resumen

5 DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTE COMPUESTO Y SU USO COMO UN HIPOLIPIDÉMICO

La invención se refiere al compuesto de fórmula (A)



A

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



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:

(51) 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

099.1

(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 2007/009655 A1**

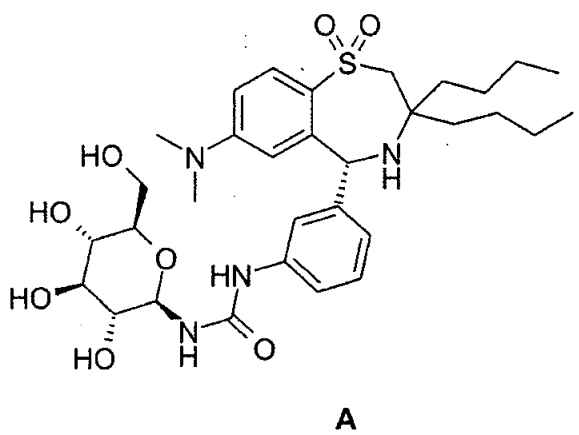
N° de solicitud **PCT/EP2006/006848**

(54) Título: **DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTE COMPUESTO Y SU USO COMO UN HIPOLIPIDÉMICO**

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		<i>A61P 3/06</i>
(21) N° de solicitud: 08-2693 (22) Fecha de solicitud: 14-01-2008 (30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) Pais 10 2005 033 15/07/2005 DE 009.1		(51) int. Cl.: C07D 281/70 ; A61K 31/55 (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/EP2006/006848		(87) Publicación internacional Fecha: 25/01/2007 N° publicación: WO 2007/009655 A1		
(54) Titulo: DERIVADOS DE 1,1-DIÓXIDO DE 1,4-BENZOTIAZEPINA, PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN, MEDICAMENTOS QUE COMPRENDEN ESTE COMPUESTO Y SU USO COMO UN HIPOLIPIDÉMICO				

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 α 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 ó 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.

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.

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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-002693-00000-0000
Fecha: 2008-01-14 15:38:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 53



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 Nueva Cortes.

Fecha: _____

55

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

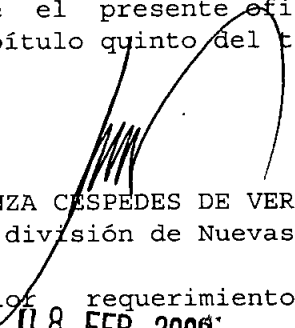
REFERENCIA	Radicación No.	8 2693
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/006848
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1599

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