

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	09057909
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	022

12807

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Sol. Internacional PCT/GB2007/004640
Fecha de Presentación Internacional 5/12/2007

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- | | | |
|--------------------------------|-------------------|-----------|
| 1.1. <u>Descripción</u> : | Folios: 72 a 119 | 4/06/2009 |
| 1.2. <u>Reivindicaciones</u> : | Folios: 120 a 122 | 4/06/2009 |
| 1.3. <u>Prioridad</u> : | US 60/868.752 | 6/12/2006 |

2. Análisis de la prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

Título de la solicitud: NUEVAS FORMAS CRISTALINAS.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formas cristalinas de derivados de p-amidinobencilamino con estabilidad mejorada, químicamente puras y que se puedan manipular y procesar.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas cristalinas de los compuestos A y B derivados de azetidin-2-carboxilato p-amidinobencilamino.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D205/04; A61K31/397; A61P7/02.

4. **Excepciones de patentabilidad** (artículo 20 D486 literal a)-d))

El objeto de la reivindicación 14 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto** (artículos 14 y 21 D 486)

La(s) reivindicación (es) 12 (Fl.: 121), que se refiere(n) al uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento, no se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

6. **De la solicitud de patente**

6.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, se observa que las reivindicaciones 6, 8 y 10 hacen referencia a las figuras, lo cual le resta claridad al capítulo. Cabe recordar que la protección mediante patente se le otorga a lo que esté revelado en las reivindicaciones y no a lo que se encuentre en la descripción, anexos, figuras, tablas, etc.

Tener en cuenta que en la reivindicación 1 no se encuentran las estructuras químicas de los compuestos que se reclaman, las cuales se deben presentar en el capítulo reivindicatorio, para mayor claridad. De igual manera, dicha reivindicación 1 no revela el patrón de difracción de rayos X de las formas cristalinas que se reclaman.

Las reivindicaciones 15 a 17 que se refieren a un proceso, mencionan etapas muy generales de obtención de las formas cristalinas de los compuestos de la reivindicación 1; además, no mencionan las variables que intervienen en el mismo: temperatura, velocidades de agitación y reacción, reactivos, tiempos, etc., no se especifica el "solvente apropiado", ni las condiciones para que la solución sea supersaturada. Tampoco se encuentran las cantidades exactas para lograr las formas cristalinas que se reclaman.

7. **Análisis de la(s) oposición(es):** (artículo 43 D. 486)

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

8. **Determinación del estado de la técnica:**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es la de presentación de la solicitud prioritaria 21/12/2006. Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionado, anterior a esta.

Se encontraron como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO03/101957	New salts	11/12/2003
D2	WO02/44145	New mandelic acid derivatives and their use as thrombin inhibitors	6/06/2002

D1 (Fls. 159 a 167): divulga sales de un compuesto de fórmula I que es inhibidor de trombina. Divulga formas cristalinas de los compuestos de la presente solicitud así como su proceso de obtención.

D2 (Fls. 141 a 146): divulga derivados del ácido mandélico y su uso como inhibidores de trombina.

9. Examen de patentabilidad (artículo 14 D486)

9.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: una forma cristalina de un compuesto seleccionado de:

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofia Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia(s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar el efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej. Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características técnicas esenciales	D1	D2
Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)	Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) (comp. A)	Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF ₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)
Forma cristalina	Forma amorfa y forma cristalina	Forma amorfa

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) (pág. 49, Fl. 161; reivindicación 1, Fl. 166; ej. 2 y 12, Fls. 169 y 170; reivindicación 1, Fl. 172), así como su proceso de obtención por recristalización (pág. 18, Fl. 160; ej. 16, Fl. 164).

El documento D1 (Fls. 159 a 167) divulga los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) (reivindicación 1, Fl. 166; ej. 9, Fl. 161) y su cristalización (pág. 18, Fl. 160; ej. 13, Fls. 55 y 56), además, su actividad como inhibidor de trombina (resumen, Fl. 159).

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1, consiste en que no se revelan los DRX de las formas cristalinas.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D2, consiste en que no se mencionan las formas cristalinas de los compuestos en cuestión.

- Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

De la lectura de la solicitud, no se evidencia un efecto técnico inesperado de las formas cristalinas de los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH).

- Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano

¿cómo modificar los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ conocidos en el documento D1 para que más estables y puros?

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

No hay datos en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para polimorfos de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ y $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ que puedan brindar algún efecto sorprendente a dichos compuestos o que puedan afectar de alguna manera su actividad farmacológica.

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$, haciendo una recrystalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación, específicamente metil iso-butil-cetona, iso-propanol, acetato de etilo, acetato de iso-propilo y mezclas de los mismos. Además, es conocido que para generar cambios en las propiedades farmacocinéticas de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo¹.

- Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)}$ o $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$ con la actividad deseada puede darse cuenta que, a partir de los documentos D1 y D2 tales compuestos pueden estar en formas cristalinas y es sabido que estas formas tienen un patrón específico de difracción de rayos X y que los compuestos conservan su actividad farmacológica.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorporan los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación¹.

Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)¹.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las formas cristalinas de $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)}$

1 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

1 NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.

Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) reivindicadas en relación con las formas cristalinas del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 2 a 11, 13 y 18 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Asimismo, el documento D1 enseña la manera de cristalizar los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) y Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH) y, para lograr la purificación y obtención de sus formas cristalinas. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría obligado a encontrar más polimorfos del compuesto con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas.

Así que las reivindicaciones 15 a 17 no mencionan alguna característica que le aporte un efecto sorprendente a los compuestos Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) o Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH), por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

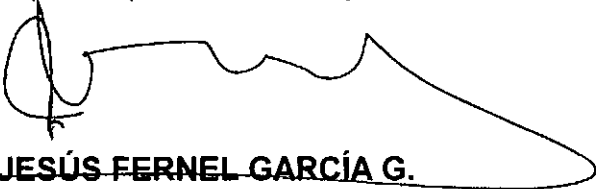
10. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

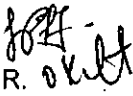
Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO03/101957	1 a 11, 13, 15 a 18	Nivel Inventivo
D2	WO02/44145	1 a 11, 13, 15 a 18	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única Nº 10 de 2001.


JESÚS FERNEL GARCÍA G.
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25.11.2012

Elaborado por: Lina Patricia Forero T. 
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso R. 

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
11 December 2003 (11.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/101957 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 205/04,
A61K 31/396

(21) International Application Number: PCT/SE03/00859

(22) International Filing Date: 27 May 2003 (27.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0201661-6 31 May 2002 (31.05.2002) SE(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): AHLQVIST, Matti
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). BOHLIN, Martin [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Södertälje, S-151 85 Södertälje (SE). INGHARDT, Tord
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE). LUNDBLAD, Anita [SE/SE]; AstraZeneca R
& D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SIGFRIDSSON,
Carl-Gustaf [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, s-431
83 Mölndal (SE).(74) Agent: ASTRAZENCA AB; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

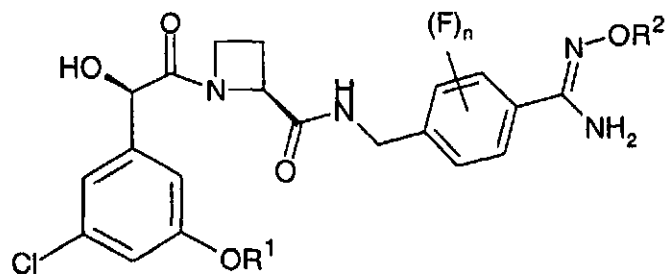
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW SALTS

WO 03/101957 A1



(I)

(57) Abstract: There is provided pharmaceutically-acceptable acid addition salts of compounds of formula (I), wherein R¹ represents C₁₋₂ alkyl substituted by one or more fluoro substituents; R² represents C₁₋₂ alkyl; and n represents 0, 1 or 2, which salts are useful as prodrugs of competitive inhibitors of trypsin-like proteases, such as thrombin, and thus, in particular, in the treatment of conditions where inhibition of thrombin is required

(e.g. thrombosis) or as anticoagulants.

It is preferred that crystalline compounds of the invention (and particularly crystalline Compounds A, B and C) are provided by one or more of the following methods:

- (i) preparation of a compound of the invention in amorphous form, followed by
5 dissolution of that salt in an appropriate solvent system, such as a polar solvent
(e.g. a lower alkyl alcohol, a lower alkyl acetate, a lower dialkyl ketone, or a
mixture of these solvents), and subsequent crystallisation (optionally initiated by
seeding). Crystallisation may be effected in this way by dissolving compound of
the invention in a solvent in which it is readily soluble (e.g. a lower alkyl alcohol),
10 followed by addition of antisolvent (e.g. a lower alkyl acetate or a lower di alkyl
ketone), or by dissolving compound in a mixture of a solvent in which it is readily
soluble and an antisolvent, and subsequent crystallisation; or
(ii) reaction crystallisation (or precipitation), which comprises adding an
appropriate amount of acid to a compound of formula I, and then either:-
15 (a) direct crystallisation, for example from a solvent system that comprises an
antisolvent (e.g. a lower alkyl acetate, a lower dialkyl ketone or a
hydrocarbon); or
(b) subsequent addition of an appropriate antisolvent to facilitate crystallisation
(e.g. formation of compound of the invention in a solvent in which it is readily
20 soluble (e.g. a lower alkyl alcohol), followed by addition of antisolvent (e.g. an
acetate, a lower alkyl ketone or a hydrocarbon)),
in both of which processes (a) and (b), acid and/or base may be initially provided
in association with the appropriate solvent system, and in both of which processes
(a) and (b), crystallisation may be initiated by seeding.

25

In the case of process (i) above, preferred solvents may include methyl *iso*-butyl
ketone, *iso*-propanol, ethyl acetate, *iso*-propyl acetate and mixtures thereof.

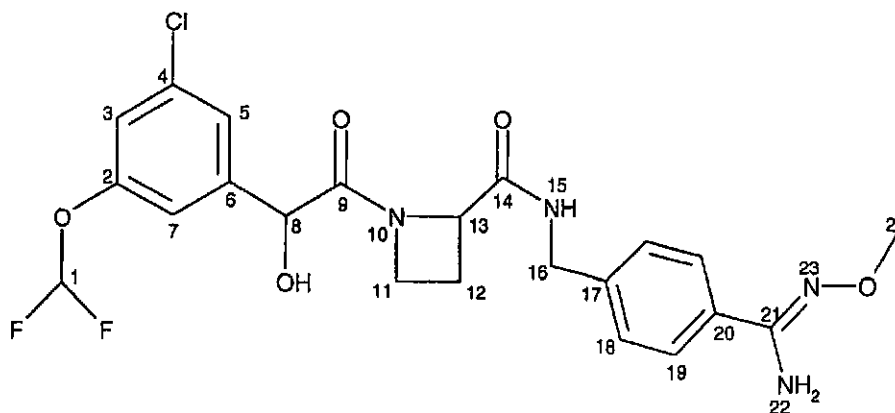
In the case of process (ii) above, depending on the salt that is to be formed:

Crystallization started almost immediately. The slurry was left for about 80 minutes at 35°C before being allowed to cool to ambient temperature (21°C). Two hours later, the crystals were filtered off, washed three times with ethyl acetate (3 x 0.4 mL), and dried under reduced pressure at 40°C. A total of 170 mg of crystalline title product was obtained which corresponds to a yield of approximately 82%.

Example 9

Compound A (20.0 g; see Preparation A above) was dissolved in *iso*-propanol (146.6 mL) at 40°C and ethanesulfonic acid (3.46 mL, 95%, 1 eq.) was added to the solution. To the resulting clear solution, seed crystals of Compound A, ethanesulfonic acid salt were added (50 mg; see Examples 4 to 8 above). Then, ethyl acetate (234 mL) was added over 10 minutes. The resulting slightly opaque solution was seeded once more (70 mg) and left for one hour at 40°C with stirring to allow for crystallization to start. After this, a total of 352 mL of ethyl acetate was added at a constant rate over one hour. When all of the ethyl acetate had been added, the slurry was left for 1 hour, before being cooled to 21°C over 2 hours. The crystallization was allowed to continue for 1 hour at 21°C before the crystals were filtered off, washed twice with ethyl acetate (50 mL + 60 mL) and finally, dried under reduced pressure at 40°C overnight. A total of 21.6 g of a white, crystalline salt was obtained, corresponding to a yield of approximately 90%.

Compound A, ethanesulfonic acid salt was characterised by NMR as follows: 23 mg of the salt was dissolved in deuterated methanol (0.7 mL) for NMR spectroscopy.



Amorphous Compound A benzenesulfonic acid salt (20.7 mg; see Example 10 above) was slurried in ethyl acetate (600 μ L). After 5 days, crystalline needles were observed in the slurry.

5 Examples 12 and 13 : Reaction Crystallisations

Example 12

Compound A (128 mg; see Preparation A above) was dissolved in ethyl acetate (3 mL). The solution was seeded with the slurry from Example 11 above. Then, benzenesulfonic acid was added (1 eq., 90%, 45 mg). Precipitation of
10 benzenesulphonic acid salt occurred immediately. *iso*-Propanol was added to the slurry (0.8 mL) and the mixture was seeded again. Two days later, the substance had transformed into crystalline needles. The slurry was filtered off, washed with ethyl acetate (3 x 0.2 mL) and dried for a short time under vacuum at 40°C. A total of approximately 140 mg of white solid was obtained.

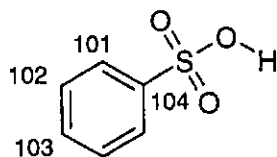
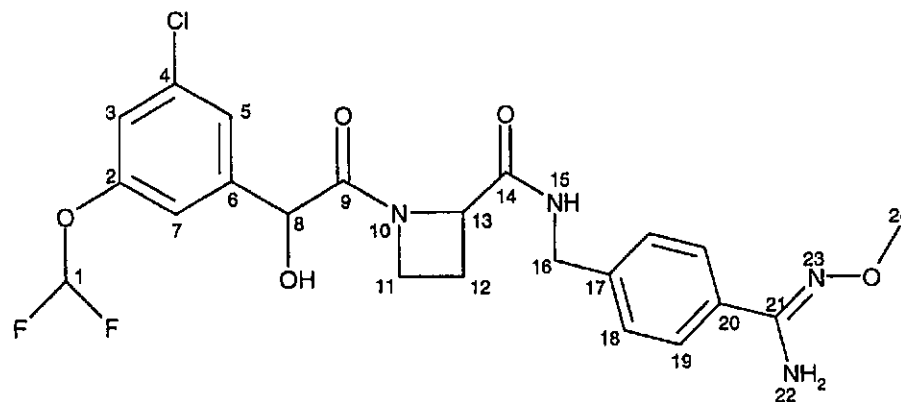
15

Example 13.

Compound A (246 mg; see Preparation A above) was dissolved in *iso*-propanol (1.52 mL). Benzenesulfonic acid was added (88 mg, 90%). To the clear solution, ethyl acetate was added (3 mL), and then the mixture was seeded to initiate
20 crystallisation. After 1 hour, more ethyl acetate was added (2.77 mL). Finally, the slurry was allowed to crystallise overnight before the crystals were filtered off, washed with ethyl acetate (3 x 0.3 mL) and dried at 40°C under vacuum. A total of 279 mg salt was obtained which corresponds to a yield of approximately 86%.

25 Compound A, benzenesulfonic acid salt was characterised by NMR as follows: 20 mg of the salt was dissolved in deuterated methanol (0.7 mL). A combination of 1D (^1H , ^{13}C and selective NOE) and 2D (gCOSY, gHSQC and gHMBC) NMR experiments were used. All data were in good agreement with the theoretical structure of the salt, shown below. The molecule exists in two conformations in
30 methanol. Based on the integral of the peak assigned to H12 (dominant conformer) and peak assigned to H12' (other conformer), the ratio between the

two conformers was found to be 70:30. H22 could not be observed as these protons were in fast exchange with the solvent CD₃OD.



Both the proton and the carbon resonance corresponding to position 1 are split due to the spin-coupling with the two fluorine nuclei in that position. The coupling constants are $^2J_{HF}=74$ Hz and $^1J_{CF}=260$ Hz.

^1H and ^{13}C NMR chemical shift assignment and proton-proton correlations are shown in Table 4.

Table 4

Atom No.	Type	^{13}C shift/ppm ^a	^1H shift/ppm ^b and multiplicity ^c	J_{HH}/Hz
1	CH	117.5 ^e	6.89 (t)	74 ($^2J_{HF}$)
1'		117.5 ^e	6.87 (t)	
2	C	153.5		
2'		153.5		

Examples 15 and 16 :Preparation of Crystalline Compound A, *n*-propanesulfonic acid salt

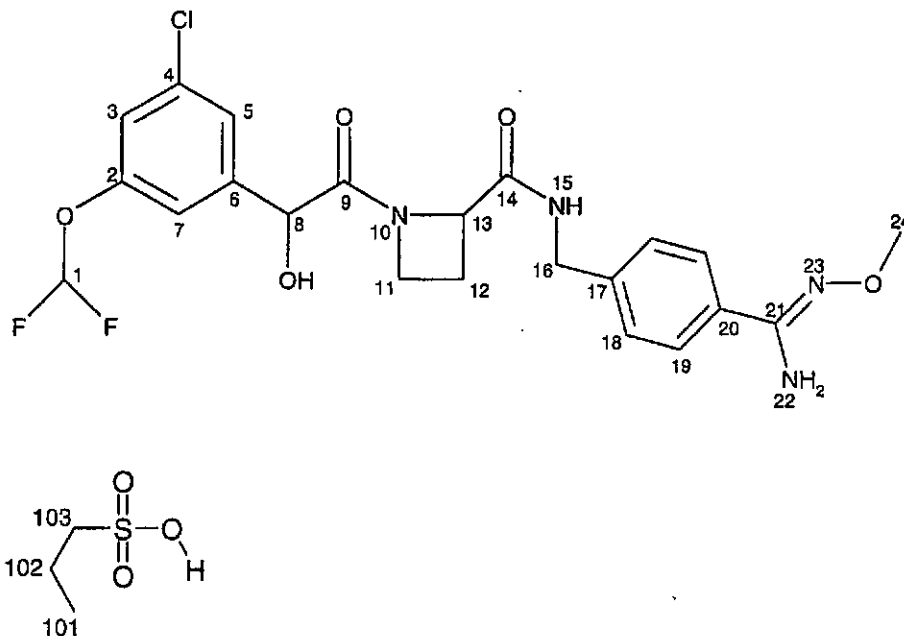
Example 15 :Crystallisation of Amorphous Material

- 5 Amorphous Compound A, *n*-propanesulfonic acid salt (20 mg; see Example 14 above) was dissolved in *iso*-propanol (60 μ L) and *iso*-propyl acetate (180 μ L) was added. After three days crystalline needles were observed.

Example 16 : Reaction Crystallisation

- 10 Compound A (229 mg; see Preparation A above) was dissolved in *iso*-propanol (1.43 mL). *n*-Propanesulfonic acid was added (1 eq., 95%, 48 μ L). Ethyl acetate was added (2 mL), and then the solution was seeded with crystalline salt from Example 15 above. Further ethyl acetate was added (5 mL) and the slurry was left overnight to crystallize. The crystals were filtered off, washed with ethyl acetate
15 (3 x 0.3 mL) and dried under vacuum at 40°C.

- Compound A, *n*-propanesulfonic acid salt was characterised by NMR as follows:
13 mg of the salt was dissolved in deuterated methanol (0.7 mL) troscopy. A combination of 1D (^1H , ^{13}C) and 2D (gCOSY) NMR experiments were used. All
20 data were in good agreement with the theoretical structure of the salt, shown below. The molecule exists in two conformations in methanol. Based on the integral of the peak assigned to H12 (dominant conformer) and peak assigned to H12' (other conformer), the ratio between the two conformers was found to be 65:35. H22 could not be observed as these protons were in fast exchange with the
25 solvent CD_3OD .



Both the proton and the carbon resonance corresponding to position 1 are split due
 5 to the spin-coupling with the two fluorine nuclei in that position. The coupling
 constants are $^2J_{\text{HF}}=74$ Hz and $^1J_{\text{CF}}=260$ Hz.

^1H and ^{13}C NMR chemical shift assignment and proton-proton correlations are
 shown in Table 6.

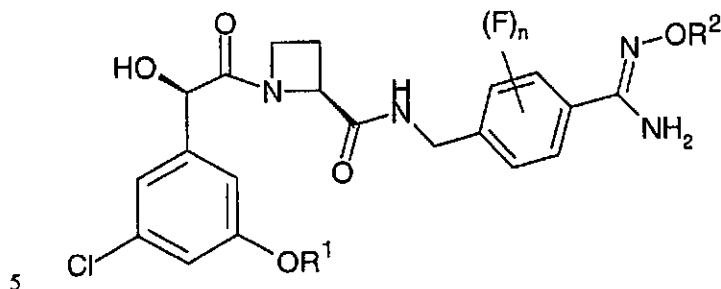
10

Table 6

Atom No.	Type	^{13}C shift/ ppm ^a	^1H shift/ppm ^b and multiplicity ^c	J_{HH}/Hz
1	CH	117.5 ^e	6.89 (t)	74 ($^2J_{\text{HF}}$)
1'		117.5 ^e	6.88 (t)	
2	C	153.5		
2'		153.5		
3	CH	120.0	7.16 (s)	
3'		119.7	7.13 (s)	
4	C	136.2		

Claims

1. A pharmaceutically-acceptable acid addition salt of a compound of formula I,



wherein

R¹ represents C₁₋₂ alkyl substituted by one or more fluoro substituents;

R² represents C₁₋₂ alkyl; and

10 n represents 0, 1 or 2.

2. An acid addition salt as claimed in claim 1, wherein the acid is a sulfonic acid.
- 15 3. An acid addition salt as claimed in claim 1 or claim 2, wherein the acid is ethanesulfonic acid, *n*-propanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, 1,5-naphthalenedisulfonic acid, or *n*-butanesulfonic acid.
4. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein R¹ represents -OCHF₂ or -OCH₂CH₂F.
- 20 5. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R² represents methyl.
6. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 5, wherein n represents 0 or 2.

- 167
7. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein the compound of formula I is
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) or
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe).
- 5
8. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 7 in substantially crystalline form.
9. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 7 in partially crystalline form.
- 10
10. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 8, wherein n represents 0, in substantially crystalline form.
- 15
11. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 7 or claim 9, wherein n represents 2, in partially crystalline form.
12. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 8 or claim 10, which is Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(OMe) benzene-sulfonic acid salt, characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values at 5.9, 4.73, 4.09 and 4.08 Å.
- 20
13. An acid addition salt as claimed in any one of claims 1 to 7, claim 9 or claim 11, which is
Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-(S)Aze-Pab(2,6-diF)(OMe) hemi-1,5-naphthalenedisulfonic acid salt, characterised by an X-ray powder diffraction pattern characterised by peaks with d-values at 18.3, 9.1, 5.6, 5.5, 4.13, 4.02, 3.86, 3.69 and 3.63 Å.
- 25

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/44145 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 205/04**,
207/10, 401/12, 403/12, C07C 47/575, 59/52, 59/64,
69/734, A61K 31/397, 31/401, 31/4427, 31/506, A61P
7/02

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE01/02657

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date:

30 November 2001 (30.11.2001)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0004458-6	1 December 2000 (01.12.2000)	SE
0100965-3	19 March 2001 (19.03.2001)	SE
0101239-2	6 April 2001 (06.04.2001)	SE
0102921-4	30 August 2001 (30.08.2001)	SE

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **INGHARDT, Tord**
[SE/SE]; AstraZeneca, R & D, S-431 83 Mölndal (SE).
JOHANSSON, Anders [SE/SE]; AstraZeneca R & D,
S-431 83 Mölndal (SE). **SVENSSON, Arne** [SE/SE];
AstraZeneca R & D, S-431 83 Mölndal (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; Global Intellectual Prop-
erty, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*
- *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/44145 A1

(54) Title: NEW MANDELIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS THROBIN INHIBITORS

(57) Abstract: There is provided a compound of formula (I) wherein R⁴, R¹, R², Y and R³ have meanings given in the description and pharmaceutically-acceptable derivatives (including prodrugs) thereof, which compounds and derivatives are useful as, or are useful as prodrugs of, competitive inhibitors of trypsin-like proteases, such as thrombin, and thus, in particular, in the treatment of conditions where inhibition of thrombin is required (e.g. thrombosis) or as anticoagulants.

Example 2Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)(i) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH, Teoc)

- 5 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (0.148 g, 0.24 mmol; see Example 1(ix) above), was dissolved in 9 mL of acetonitrile and 0.101 g (1.45 mmol) of hydroxylamine hydrochloride was added. The mixture was heated at 70°C for 2.5 h, filtered through Celite® and evaporated. The crude product (0.145 g; 75% pure) was used directly in the next step
- 10 without further purification.

(ii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH)

- Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH, Teoc) (0.145 g, 0.23 mmol; see step (i) above), was dissolved in 0.5 mL of CH₂Cl₂ and 9 mL of
- 15 TFA. The reaction was allowed to proceed for 60 minutes. TFA was evaporated and the residue was purified using preparative HPLC. The fractions of interest were pooled and freeze-dried (2x), yielding 72 mg (yield over two steps 62%) of the title compound.

- 20 MS (m/z) 482 (M - 1)⁻; 484 (M + 1)⁺

- ¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.58 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.89 (t, 1H major rotamer), 6.86 (t, 1H minor rotamer), 5.18 (s, 1H major rotamer; and m, 1H minor rotamer), 5.12 (s, 1H minor rotamer), 4.77 (m, 1H major rotamer), 4.42 (m, 2H), 4.34 (m, 1H major rotamer), 4.14 (m, 1H
- 25 major rotamer), 4.06 (m, 1H minor rotamer), 3.95 (m, 1H minor rotamer), 2.66 (m, 1H minor rotamer), 2.50 (m, 1H major rotamer), 2.27 (m, 1H major rotamer), 2.14 (m, 1H minor rotamer)

- ¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (carbonyl and/or amidine carbons, rotamers) δ 172.4, 172.3, 172.0, 171.4 152.3, 152.1

¹³C-NMR (125 MHz; CD₃OD): (carbonyl and/or amidine carbons, rotamers) δ 174.0, 173.2, 172.7, 172.6, 155.1

Example 12

5 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

(i) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe, Teoc)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (0.40 g, 0.65 mmol; see Example 1(ix) above), was dissolved in 20 mL of acetonitrile and 0.50 g
10 (6.0 mmol) of O-methyl hydroxylamine hydrochloride was added. The mixture was heated at 70°C for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase was extracted twice more with ethyl acetate and the combined organic phase was washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), filtered and
15 evaporated. Yield: 0.41 g (91%).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) : δ 7.83 (bt, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.4-4.2 (b, 1H), 4.17-4.1 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.01 (s, 9H).
20

(ii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe, Teoc) (0.40 g, 0.62 mmol; see step (i) above), was dissolved in 5 mL of TFA and allowed to
25 react for 30 min. TFA was evaporated and the residue was partitioned between ethyl acetate and NaHCO₃ (aq.). The aqueous phase was extracted twice more with ethyl acetate and the combined organic phase was washed with water, brine, dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated. The product was

freeze dried from water/acetonitrile. No purification was necessary. Yield: 0.28 g (85%).

¹H-NMR (600 MHz; CDCl₃) : δ 7.89 (bt, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (d, 2H),
5 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.87 (m,
1H), 4.80 (bs, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H),
3.68 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40 (m, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): (carbonyl and/or amidine carbons, rotamers)
δ 172.9, 170.8, 152.7, 152.6

10 MS (m/z) 495 (M - 1)⁺, 497 (M + 1)⁺

Example 13

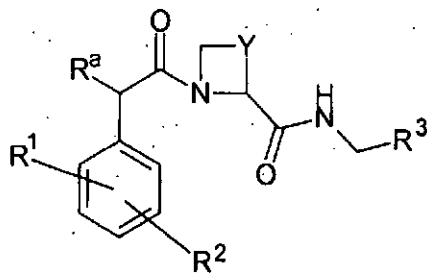
Ph(3-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) (13 mg, 0.026 mmol;
15 see Example 12 above) was dissolved in abs. ethanol (5 mL) and 30 mg of
10% Pd/C was added. Finally acetic acid (5 μL) was added and the mixture
was hydrogenated at atmospheric pressure for 20h. The mixture was
filtered through Celite®, evaporated, and purified by reversed phase HPLC
(0.1 M aq. ammonium acetate/MeCN). The appropriate fractions were
20 freeze-dried to afford the title compound as a white solid: 8.5 mg (66%).

¹H-NMR(400 MHz; CD₃OD) rotamers: δ 7.73-7.78 (m, 2H), 7.55 (d, 2H),
7.19-7.43 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.83 (t, 1H, J_{HF} = 74Hz, major
rotamer), 6.81 (t, 1H, major rotamer), 5.20 (s, 1H, major rotamer), 5.19 (m,
25 1H, minor rotamer), 5.15 (s, 1H, minor rotamer), 4.78 (m, 1H, major
rotamer), 4.4-4.6 (several peaks, 2H), 4.35 (m, 1H, major rotamer), 4.08 (m,
1H), 3.99 (m, 1H, minor rotamer), 2.70 (m, 1H, minor rotamer), 2.52 (m,
1H, major rotamer), 2.30 (m, 1H, major rotamer), 2.15 (m, 1H, minor
rotamer), 1.89 (s, 3H).

Claims

1. A compound of formula I



5

wherein

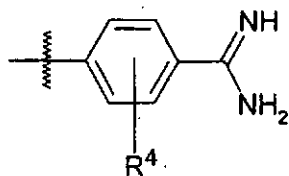
R^a represents -OH or -CH₂OH;

R^1 represents one or more optional halo substituents;

- 10 R^2 represents one or two C₁₋₃ alkoxy substituents, the alkyl parts of which substituents are themselves substituted by one or more fluoro substituents;

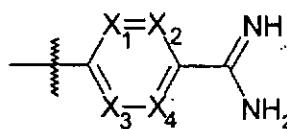
Y represents -CH₂- or -(CH₂)₂-; and

R^3 represents a structural fragment of formula I(i) or I(ii):



I(i)

15



I(ii)

wherein

R^4 represents H or one or more fluoro substituents; and

one or two of X_1 , X_2 , X_3 and X_4 represent -N- and the others represent -CH-,

- 20 or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof.

- Ph(3-F)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab;
 Ph(3-Br)(5-OCH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab;
 Ph(3-Br)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab;
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Pro-Pab;
 5 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH₂-((2-amidino)-5-pyridinyl);
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH₂-((5-amidino)-2-pyrimidinyl);
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(3-F);
 10 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-diF);
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,5-diF).
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OEt);
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O*n*Pr);
 15 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O*i*Pr);
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OcBu);
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH);
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(COOcPentyl);
 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Z);
 20 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OCH₂-3-(5-Me-isoxazole));
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OCH₂-3-pyridine);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O*i*Bu);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OEt);
 25 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OBn);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OcHexyl);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OcBu);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OCH₂CH₂OPh(3-CF₃));
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OBn(4-Cl));
 30 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OBn(3-MeO));

- Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OBn(2-Br));
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OBn(4-Me));
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-4-heptyl);
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(S)CH(CH₂OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 5 Ph(3-Cl)(5-OCH₂CF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl)(5-OCH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl)(5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl)(5-OCH(CH₂F)₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 10 Ph(3-F)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Br)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe);
 Ph(3-Cl, 5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH);
 Ph(3-Cl, 5-OCH₂CH₂F)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OH);
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Pro-Pab(OMe);
 15 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH₂-((2-methoxy-amidino)-
 5-pyridinyl);
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH₂-((5-methoxy-amidino)-
 2-pyrimidinyl);
 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-diF)(OMe); or
 20 Ph(3-Cl, 5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,5-diF)(OMe).

21. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of Claims 1 to 20, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.
 25
 22. A formulation as claimed in Claim 21, wherein the adjuvant, diluent and/or carrier gives rise to a modified release of compound.
 23. A formulation as claimed in Claim 21 or Claim 22, which is adapted
 30 for oral administration.