

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 427**

51 Int. Cl.:

**C07C 323/20** (2006.01)

**A61K 31/715** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2006 E 06803483 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 1937065**

54 Título: **Salas de lisina nuevas de derivados de 4-((fenoxialquil)tio)-fenoxi ácido acético**

30 Prioridad:

**14.09.2005 US 717137 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.05.2015**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**ABDEL-MAGID, AHMED F.;  
MEHRMAN, STEVEN J. y  
ROESSLER, ARMIN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 535 427 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**Sales de lisina nuevas de derivados de 4-((fenoxialquilo) tio)-fenoxi ácido acético****Descripción****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sales de lisina nuevas, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en el tratamiento de trastornos y condiciones moduladas por delta RAPP. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes que disminuyen los niveles de lípidos, agentes que disminuyen la presión sanguínea o ambos. Además, los compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o inhibición de la progresión de una condición directamente o indirectamente mediada por delta RAPP. Dicha condición incluye, aunque no se limita a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-LAD-colesterolemia, hiper-LBD-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad. La presente invención se dirige además a un proceso nuevo para la preparación de dichas sales de lisina.

15

**Antecedentes de la invención**

La solicitud provisional de Estados Unidos Nº 60/504146 presentada el 19 de septiembre de 2003 y la solicitud no provisional de Estados Unidos Nº 10/942478 presentada el 16 de septiembre de 2004 desvelan compuestos de fórmula (i) o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, útiles para tratar, prevenir y/o inhibir la agresión de una condición directamente o indirectamente mediada por delta RAPP. La solicitud provisional de Estados Unidos Nº 60/504146 presentada el 19 de septiembre de 2003 y la solicitud no provisional de Estados Unidos Nº 10/942478 presentada el 16 de septiembre de 2004 no desvelan, sin embargo, sales cristalina de los compuestos de la fórmula (I), ni sales de lisina de los compuestos de la fórmula (I).

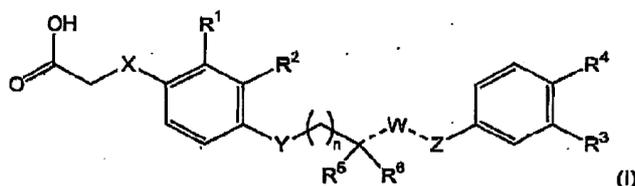
25

**Resumen de la invención**

La invención se describe en las reivindicaciones adjuntas. La presente divulgación se refiere a una sal de lisina de un compuesto de fórmula (I).

30

35



40

donde

X se selecciona de un enlace covalente, S u O;

Y es S u O;

-----W----- representa un grupo seleccionado de =CH-, -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, =CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=, =CH-CH=, y -CH=CH-;

Z se selecciona de O, CH y -CH<sub>2</sub>; siempre y cuando Y sea O, entonces Z es O;

N es 1 o 2;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona cada uno independientemente de H, C<sub>1-3</sub> alquilo, C<sub>1-3</sub> alcoxi, halo y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; donde R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno independientemente H o C<sub>1-3</sub> alquilo;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se selecciona cada uno independientemente de H, halo, ciano, hidroxilo, acetilo, C<sub>1-5</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> alcoxi y NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>; donde R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son cada uno independientemente H o C<sub>1-3</sub> alquilo; siempre y cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> no sean ambos H;

R<sub>5</sub> se selecciona de halo, fenilo, fenoxi, (fenil)C<sub>1-5</sub> alcoxi, (fenil) C<sub>1-5</sub> alquilo, C<sub>2-5</sub> heteroariloxi, C<sub>2-5</sub> heteroaril C<sub>1-5</sub> alcoxi, C<sub>2-5</sub> hereociclioxi, C<sub>1-9</sub> alquilo, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>2-9</sub> alquenoilo, C<sub>2-9</sub> alequilo, C<sub>2-9</sub> alquinoilo, C<sub>2-9</sub> alquinoilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo-C<sub>1-7</sub> alquilo, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo-C<sub>1-7</sub> alcoxi, C<sub>3-7</sub> cicloalquilo-C<sub>1-7</sub> alquilo, C<sub>1-8</sub> alcoxi-C<sub>1-8</sub> alquilo, C<sub>1-5</sub> alcoxi-C<sub>1-5</sub> alcoxi o C<sub>3-7</sub> cicloalquilo-C<sub>1-7</sub> alcoxi;

y R<sub>6</sub> es H cuando -----W----- representa un grupo seleccionado de -CH=, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=, y -CH=CH-; o R<sub>6</sub> está ausente si -----W----- representa un grupo seleccionado de =CH-, =CH-CH<sub>2</sub>- y =CH-CH=.

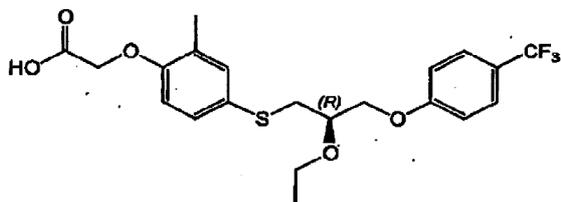
60

En una realización de la presente divulgación, la sal de lisina del compuesto de la fórmula (I) es cristalina. En otra realización, la presente invención se dirige a una sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (I). En otra realización, la presente divulgación se dirige a una sal de D-lisina del compuesto de la fórmula (I).

65

En una realización, la presente invención se dirige a una sal de lisina del compuesto de la fórmula (Ia)

5



(Ia)

10

15

donde el compuesto de la fórmula (Ia) es también conocido como (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético. El compuesto de la fórmula (Ia) es un compuesto de la fórmula (I) donde X es O; Y es S; n es 1; -----W----- es CH<sub>2</sub>-; Z es O; R<sup>1</sup> es metilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno; R<sup>3</sup> es hidrógeno; R<sup>4</sup> es trifluorometilo; R<sup>5</sup> es (R)-etoxi y R<sup>6</sup> es hidrógeno.

20

En una realización de la presente invención, la sal de lisina del compuesto de la fórmula (Ia) es cristalina. En otra realización, la presente invención se dirige a una sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia). En otra realización, la presente invención se dirige a una sal de D-lisina del compuesto de la fórmula (Ia). En otra realización, la presente invención se dirige a una sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia). En una realización preferente, la presente invención se dirige a una sal de L-lisina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia).

25

30

35

La presente divulgación se dirige además a un proceso para la preparación de sal de lisina del compuesto de la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con lisina, en una mezcla que comprende un disolvente orgánico y agua (preferentemente, en una mezcla que comprende C<sub>1-4</sub> alcohol y agua) para producir la sal de lisina correspondiente. En una realización, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de una sal de lisina (preferentemente una sal de L-lisina cristalina, más preferentemente una sal de L-lisina di-hidrato cristalina) del compuesto de la fórmula (Ia) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) con lisina, en una mezcla de uno o más disolventes orgánicos y agua (preferentemente, en una mezcla que comprende C<sub>1-4</sub> alcohol y agua). En una realización preferente, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de una sal de lisina (preferentemente una sal de L-lisina cristalina, más preferentemente una sal de L-lisina di-hidrato cristalina) del compuesto de la fórmula (Ia) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) con lisina en una mezcla de C<sub>1-4</sub> alcohol, agua y acetato de etilo, para producir la sal de lisina correspondiente. En una realización preferente, la presente invención se dirige a un proceso para la preparación de una sal de lisina (preferentemente una sal de L-lisina cristalina, más preferentemente una sal de L-lisina di-hidrato cristalina) del compuesto de la fórmula (Ia) que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Ia) con lisina en una mezcla de etanol, isopropanol, metanol y agua, para producir la sal de lisina correspondiente.

40

La presente invención se dirige además a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos aquí descritos.

45

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos aquí descritos. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos aquí descritos y un transportador farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención hay un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procesos aquí descritos y un transportador farmacéuticamente aceptable.

50

Ejemplificando la invención hay compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno mediado por el receptor delta RAPP, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

55

En una realización, la presente invención se dirige a compuestos para su uso en métodos para analizar, prevenir o inhibir la aparición y/o progresión de una condición directamente o indirectamente mediada por delta RAPP. Dicha condición incluyen, aunque no se limita a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-LAD-colesterolemia, hiper-LBD-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

60

Ejemplos de condiciones que pueden tratarse con un delta-agonista RAPP incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-LAD-colesterolemia, hiper-LBD-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad. Dislipidemia incluyen hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mezclada. Por ejemplo, dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia) puede ser una o más de las siguientes condiciones: LAD baja (< 35 o 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl) y LBD alta (> 150 mg/dl).

65

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos aquí descritos en la preparación de un medicamento para tratar: (a) hiperlipidemia en fase I, (b) hiperlipidemia pre-clínica, (c) hiperlipidemia en fase II,

(d) hipertensión, (e) EAC (enfermedad de las arterias coronarias), (f) enfermedad coronaria del corazón, (g) hipertrigliceridemia, (h) para reducir los niveles de suero de lipoproteínas de baja densidad (LBD), (i) para reducir los niveles de suero de lipoproteína de densidad intermedia (LDI), (j) para reducir los niveles de suero de LBD de pequeña densidad, (k) para reducir la glucosa en plasma en ayunas (FPG)/HbA1c, (l) para reducir la presión sanguínea, (m) diabetes tipo II, (n) síndrome metabólico X, (o) dislipidemia, (p) arterosclerosis o (q) obesidad, en un sujeto que lo necesite.

### Breve descripción de las figuras

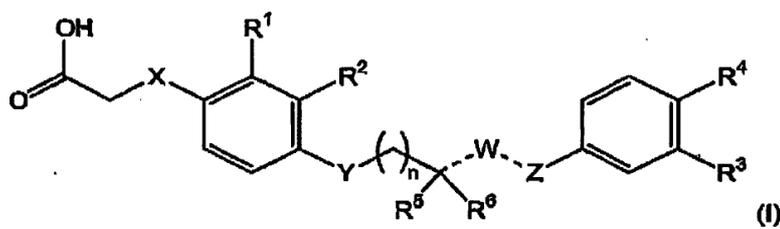
La Figura 1 ilustra el patrón XRD para la sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia), medido como aquí se describe.

La Figura 2 ilustra el patrón XRD para la sal de L-lisina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia), medido como aquí se describe.

La Figura 3 ilustra el isoterma DVS, con un ciclo de 0-90% HR, para la sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia), medido como aquí se describe.

### Descripción detallada de la invención

La presente divulgación incluye una sal de lisina de un compuesto de la fórmula (I)



donde X, Y, ---W---, Z, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son como aquí se definen y los procesos para su preparación. Los compuestos de la fórmula (I) son agonistas delta RAPP, preferentemente agonistas delta RAPP selectivos.

Las sales de la presente invención son útiles como agentes que disminuyen los niveles de lípidos, agentes que disminuyen la presión sanguínea y/u agentes útiles para tratar, prevenir o inhibir la progresión de una condición directamente o indirectamente mediada por delta RAPP, incluyendo, aunque sin limitar a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-LAD-colesterolemia, hiper-LBD-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

Como aquí se usan, las condiciones directamente o indirectamente "mediadas por delta RAPP" incluyen, aunque no se limitan a, diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-LAD-colesterolemia, hiper-LBD-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad.

Como aquí se usa, "dislipidemia" incluye hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mezclada. Por ejemplo, dislipidemia (incluyendo hiperlipidemia) puede ser una o más de las siguientes condiciones: LAD baja (< 35 o 40 mg/dl), triglicéridos altos (> 200 mg/dl) y LBD alta (> 150 mg/dl).

El término "sujeto" como aquí se usa, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" como aquí se usan, significan esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico, que incluye el alivio, prevención, tratamiento o el retraso de la aparición o progresión de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Como aquí se usa, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para fines terapéuticos, los términos "cantidad conjuntamente efectiva" como aquí se usan, significan esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador,

veterinario, doctor médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para fines profilácticos (esto es, inhibición de la aparición o progresión de un trastorno), los términos “cantidad conjuntamente efectiva” se refieren a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos donde, por ejemplo (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármaco adicional de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

El término “halógeno” o “halo” incluirá yodo, bromo, cloro y flúor.

A menos que se indique lo contrario, como aquí se usan y ya se usen solos o como parte de un grupo sustituyente, “alquilo” y “alcoxi” incluyen cadenas rectas y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono, tales como C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>3-8</sub>, C<sub>2-5</sub> o cualquier otro rango, y a menos que se indique lo contrario, incluyen porciones sustituidas y no sustituidas. Por ejemplo, radicales de C<sub>1-6</sub>alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-(2-metil)butilo, 2-pentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 2-metilpentilo. Los radicales alcoxi se forman a partir de los grupos de alquilo de cadena recta o ramificada previamente descritos.

“Alquilo” y “alcoxi” incluyen porciones no sustituidas o sustituidas con una o más sustituciones, tales como entre 1 y 5, 1 y 3, o 2 y 4 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser los mismos (dihidroxi, dimetil), similares (cloro, flúor) o diferentes (sustituidos por clorobencilo o aminometilo). Ejemplos de alquilo sustituido incluyen haloalquilo (tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, perclorometilo, 2-bromoetilo, trifluorometilo y 3-yodociclopropilo), hidroxialquilo (tal como hidroximetilo, hidroxietilo, 2-hidroxipropilo), aminoalquilo (tal como aminometilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo y 2-aminopropilo), alcoxialquilo, nitroalquilo, alquilalquilo, cianoalquilo, fenialquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, fenoxialquilo, heteroariloxialquilo (tal como 2-piridiloxialquilo), heterocicliloxi-alquilo (tal como 2-tetrahidropiranoxi-alquilo), tioalquilalquilo (tal como MeS-alquilo), tiofenilalquilo (tal como pH<sub>S</sub>-alquilo), carboxialquilo, y etcétera. Un grupo di(C<sub>1-3</sub> alquilo) incluye grupos alquilo independientemente seleccionados, para formar, por ejemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, además de grupos dialquilamino que tienen dos del mismo grupo alquilo tales como dimetilamino o dietilamino.

El término “alqueno” incluye radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada opcionalmente sustituidos como los anteriores con al menos un enlace doble de carbono-carbono (sp<sup>2</sup>). Los alquenos incluyen etenilo (o vinilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (o alilo), isopropenilo (o 1-metilvinilo), but-1-enilo, but-2-enilo, butadienilos, pentenilos, hexa-2,4-dienilo y etcétera. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-inilo, aquí se agrupan como alquinos. Alqueno incluye cicloalqueno. Las formas *cis* y *trans* o (E) y (Z) se incluyen en la invención. “Alqueno” puede sustituirse por una o más sustituciones, incluyendo, aunque sin limitar, cicloalqueno y tioalqueno.

El término “alquino” incluye radicales de hidrocarburo de cadena recta y ramificada opcionalmente sustituidos como los anteriores con al menos un enlace triple de carbono-carbono (sp). Los alquinos incluyen etinilo, propinilos, butinilos y pentinilos. Los radicales de hidrocarburo que tienen una mezcla de enlaces dobles y enlaces triples, tales como 2-penten-4-inilo, aquí se agrupan como alquinos. El alquino no incluye cicloalquino.

El término “Ac” como aquí se usa, ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente, significa acetilo (CH<sub>3</sub>CO-).

Los términos “arilo” o “Ar” como aquí se usan se refieren a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático no sustituido o sustituidos tal como fenilo o naftilo. Cuando el grupo Ar o arilo está sustituidos, puede tener de uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de C<sub>1-8</sub> alquilo, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>1-8</sub> alquilo fluorado (por ejemplo, trifluorometilo), C<sub>1-8</sub> alcoxi fluorado (por ejemplo, trifluorometoxi), halógeno, ciano, C<sub>1-8</sub> alquilcarbonilo tal como acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, C<sub>1-4</sub> alquilamino (esto es, -NH-C<sub>1-4</sub>-alquilo), C<sub>1-4</sub> dialquilamino (esto es, -N-[C<sub>1-4</sub> alquilo]<sub>2</sub> donde los grupos alquilo pueden ser el mismo o diferente), o fenilos no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido donde los sustituyentes en el fenilo se seleccionan independientemente de C<sub>1-8</sub> alquilo, C<sub>1-8</sub> alcoxi, C<sub>1-8</sub> alquilo fluorado, C<sub>1-8</sub> alcoxi fluorado, halógeno, ciano, acetilo, carboxilo, hidroxilo, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino o heteroarilo con cinco o seis miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término “heteroarilo” como aquí se usa representa un sistema de anillo aromático estable, no sustituido o sustituido con cinco o seis miembros, monocíclico o bicíclico que consiste en átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque no se limitan a, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzopirazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo,

indolicinilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, purinilo, piracinilo, pirazonilo, piridacinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, quinolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo o triazolilo. Cuando un grupo heteroarilo está sustituido, el grupo heteroarilo puede tener de uno a tres sustituyentes incluyendo, aunque sin limitar a, C<sub>1-8</sub> alquilo, halógeno y arilo.

5 El término "heterociclilo" incluye anillos no aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen átomos de carbono y al menos un heteroátomo (O, S, N) o porción de heteroátomo (SO<sub>2</sub>, CO, CONH, COO) en el anillo. Un heterociclilo puede estar saturado, parcialmente saturado, ser no aromático o estar fusionado. Ejemplos de heterociclilo incluyen ciclohexilimino, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperacinilo, piperidilo, piridilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y tienilo.

10 A menos que se indique lo contrario, heteroarilo y heterociclilo pueden tener una valencia que lo conecten al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, tal como 3-furilo o 2-imidazolilo, o a través de un heteroátomo, tal como N-piperidilo o 1-pirazolilo. Preferentemente un herociclilo monocíclico tiene entre 5 y 7 átomos de anillo, o entre 5 y 6 átomos de anillo; puede haber entre 1 y 5 heteroátomos o porciones de heteroátomo en el anillo y preferentemente entre 1 y 3, o entre 1 y 2 heteroátomos o porciones de heteroátomo.

15 Heterociclilo y heteroarilo también incluyen anillos fusionados, por ejemplo bicíclicos, tales como aquellos opcionalmente fusionados con un anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. Por ejemplo, "heteroarilo" incluye un anillo heteroaromático de seis miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno fusionados con un anillo aromático de cinco o seis miembros carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. Dicho anillo aromático de cinco o seis miembros heterocíclico fusionado con dicho anillo aromático de cinco o seis miembros puede contener 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno donde es un anillo de seis miembros o 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y sulfuro donde es un anillo de cinco miembros.

20 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en otro sitio en esa molécula. Se entiende que un experto en la técnica puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica así como métodos aquí expuestos.

25 Donde se combinan porciones químicas, tales como etoximetil o feniletíl, el término se describe en la dirección desde la periferia al punto de conexión del resto de la molécula. Por ejemplo, etoximetil es CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- y feniletíl es un grupo fenilo unido por -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- al resto de la molécula (y no un grupo fenilo unido a la molécula con un grupo CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> como sustituyente en el fenilo). Donde se usan paréntesis se indica una sustitución periférica.

30 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas aquí dadas no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que se use o no explícitamente el término "aproximadamente", cada cantidad aquí dada pretende referirse a al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que razonablemente se deduciría en base a la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

35 Como aquí se usa, a menos que se indique lo contrario, los términos "disolvente aprótico" significarán cualquier disolvente que no produzca un protón. Ejemplos adecuados incluyen, aunque no se limitan a, DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

40 Preferentemente, donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, más preferentemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%.

45 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (esto es, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos pretenden estar incluidos en el alcance de esta invención.

50 Un experto en la técnica reconocerá que donde una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

55 Donde los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos, por ejemplo, pueden resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándares, tales como la formación de

5 pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como (d)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-p-toluoil-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden resolverse mediante la formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna HPLC quiral.

10 Durante cualquier de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquier de las moléculas de interés. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

15 Como aquí se usa, la abreviatura "KF" significará el porcentaje de peso de agua en un producto, como lo determina el test Karl-Fischer.

20 La presente invención está dirigida a sales de lisina del compuesto de la fórmula (I), como aquí se define. Las sales de lisina del compuesto de la fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (I) con lisina, preferentemente L-lisina o D-lisina, más preferentemente L-lisina; en una mezcla de un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano (THF), metil-t-butil etilo (MTBE), éter de dietilo, combinaciones de los mismos y similares; y agua; preferentemente una mezcla de C<sub>1-4</sub> alcohol y agua; para producir la sal de lisina correspondiente de la fórmula (I). Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I) es al menos parcialmente soluble en la mezcla de disolvente orgánico y agua.

25 Preferentemente, el compuesto de la fórmula (I), la lisina y la mezcla de disolvente orgánico y agua se calientan para disolver el compuesto de la fórmula (I); más preferentemente, el compuesto de la fórmula (I), la lisina y la mezcla de disolvente orgánico y agua se calientan hasta reflujo y después se enfrían para precipitar la sal de lisina correspondiente del compuesto de la fórmula (I):

30 Alternativamente, la sal de lisina del compuesto de la fórmula (I) puede aislarse mediante evaporación del disolvente de la reacción, esto es, la mezcla de disolvente orgánico y agua.

35 En una realización, la presente invención está dirigida a una sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia). En otra realización, la sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) es un no-hidrato o di-hidrato.

40 La sal de lisina del compuesto de la fórmula (Ia) puede estar preparada haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) con L-lisina; en una mezcla de uno o más disolventes orgánicos y agua, preferentemente en una mezcla que comprende C<sub>1-4</sub> alcohol y agua, más preferentemente en una mezcla que comprende metanol y agua; más preferentemente en una mezcla que comprende metanol y agua en la que el agua está presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 2 equivalentes molares, más preferentemente, en una mezcla que comprende metanol y agua donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares;

45 donde el compuesto de la fórmula (Ia), la L-lisina y la mezcla que comprende disolvente(s) orgánico(s) y agua se calientan para disolver el compuesto de la fórmula (Ia), preferentemente, el compuesto de la fórmula (Ia), la lisina y la mezcla que comprende disolvente(s) orgánico(s) y agua se calientan a reflujo y después se enfrían para precipitar la sal de L-lisina correspondiente del compuesto de fórmula (Ia), como un di-hidrato.

50 La sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula (Ia) con L-lisina; en una mezcla de uno o más disolventes orgánicos y agua, preferentemente en una mezcla que comprende C<sub>1-4</sub> alcohol y agua, más preferentemente en una mezcla que comprende metanol y agua; más preferentemente en una mezcla que comprende metanol y agua en la que el agua está presente en una cantidad superior o igual a aproximadamente 2 equivalentes molares, más preferentemente, en una mezcla que comprende metanol y agua donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares;

55 más preferentemente en una mezcla que comprende etanol, isopropanol, metanol y agua; más preferentemente en una mezcla que comprende C<sub>1-4</sub> alcohol, agua y acetato de etilo, más preferentemente en una mezcla de metanol, agua y acetato de etilo, más preferentemente, en una mezcla de metanol, agua y acetato de etilo, donde la proporción de metanol:agua:acetato de etilo está en el rango de desde aproximadamente 20:1:5 a aproximadamente 20:1:30, más preferentemente, en una mezcla de metanol, agua y acetato de etilo, donde la proporción de metanol:agua:acetato de etilo es aproximadamente 20:1:20;

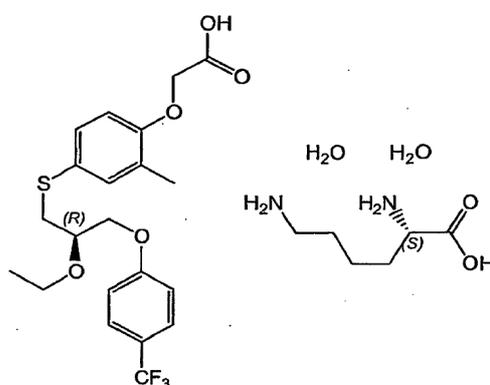
60 donde el compuesto de la fórmula (Ia), la L-lisina y la mezcla que comprende disolvente(s) orgánico(s) y agua se calientan para disolver el compuesto de la fórmula (Ia), preferentemente, el compuesto de la fórmula (Ia), la lisina y la mezcla que comprende disolvente(s) orgánico(s) y agua se calientan a reflujo y después se enfrían para precipitar la sal de L-lisina correspondiente del compuesto de fórmula (Ia), como un no-hidrato.

65

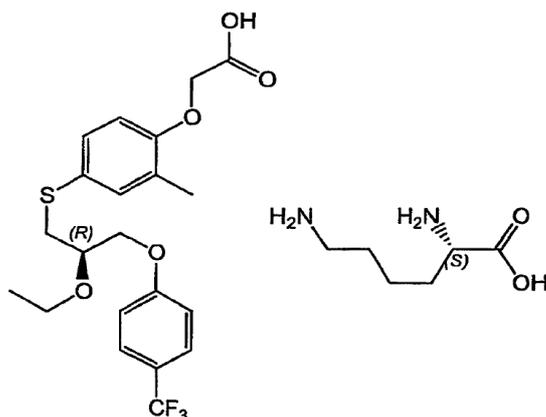
La sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) puede prepararse a partir de la sal de L-lisina di-hidrato correspondiente del compuesto de la fórmula (Ia) secando la sal de L-lisina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) bajo calor y/o vacío, preferentemente bajo calor y vacío para expulsar el agua. La sal de L-lisina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) puede prepararse a partir de la sal de L-lisina no-hidrato correspondiente del compuesto de la fórmula (Ia) sometiendo la sal de L-lisina no-hidrato del compuesto (Ia) a más o igual de aproximadamente 30% HR (% humedad relativa), preferentemente entre aproximadamente 30% HR y aproximadamente 80% HR.

En una realización, la sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) es cristalina. En otra realización, la sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) es un no-hidrato o un di-hidrato, preferentemente un di-hidrato, preferentemente un di-hidrato como lo mide Karl-Fischer. Preferentemente, la sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) es cristalina y di-hidrato.

La sal de L-lisina cristalina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) puede estar representada por la siguiente estructura química:



La sal de L-lisina cristalina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) puede estar representada por la siguiente estructura química:



Los patrones de difracción a rayos X aquí enumerados se midieron usando un detector X-Celerator. Las muestras se cargaron en un dispositivo de rayos X convencional. La muestra se escaneó desde 3 a 25°2θ con un tamaño de paso de 0,0165°2θ y un tiempo por etapa de 10,16 segundos. La velocidad efectiva de escaneo fue 0,2067°/s. El voltaje del instrumento y los ajustes de la corriente fueron 45 KV y 40 mA.

La sal de L-lisina cristalina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) puede caracterizarse por su patrón de difracción a rayos X, que comprende los picos como los enumerados en la Tabla 1, más abajo.

**Tabla 1: Sal de L-lisina no-hidrato**

Posición [°2θ]	d-espacio [Å]	Intensidad relativa [%]
5,270	16,7702	80,03
7,882	11,2170	17,44
9,683	9,1342	100,00
10,370	8,5312	10,61
11,611	7,6218	14,62
19,561	4,5383	15,03
19,921	4,4571	32,77
20,652	4,3009	13,83
21,963	4,0471	10,23
23,162	3,8403	27,02
23,710	3,7527	11,49
23,883	3,7228	17,86
23,969	3,7188	14,34

Preferentemente, la sal de L-lisina cristalina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) se caracteriza por su patrón XRD que comprende picos que tiene una intensidad relativa mayor o igual a aproximadamente 25%, como se enumera en la Tabla 2 más abajo.

**Tabla 2: Sal de L-lisina no-hidrato**

Posición [°2θ]	d-espacio [Å]	Intensidad relativa [%]
5,270	16,7702	80,03
9,683	9,1342	100,00
19,921	4,4571	32,77
23,162	3,8403	27,02

La sal de L-lisina cristalina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) puede caracterizarse por su patrón de difracción a rayos X, que comprende los picos como los enumerados en la Tabla 3, más abajo.

**Tabla 3: Sal de L-lisina di-hidrato**

Posición [°2θ]	d-espacio [Å]	Intensidad relativa [%]
5,285	16,7225	11,63
9,255	9,5558	100,00
9,501	9,3085	14,59
9,976	8,8665	13,80
15,017	5,8997	12,10
18,417	4,8176	14,48
18,799	4,7205	35,27
19,102	4,6462	45,78
19,430	4,5686	19,02
19,990	4,4418	17,19
20,327	4,3689	19,12

(continuación)

	Posición [°2θ]	d-espacio [Å]	Intensidad relativa [%]
5	20,643	4,3028	26,91
	21,276	4,1762	13,07
	21,989	4,0423	33,52
10	22,693	3,9185	17,96
	23,187	3,8361	32,42
	23,931	3,7186	24,24
15	24,084	3,6953	18,48
	25,642	3,4741	10,03
	26,462	3,3683	12,05
20	27,973	3,1897	11,23

Preferentemente, la sal de L-lisina cristalina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) se caracteriza por su patrón XRD que comprende picos que tiene una intensidad relativa mayor o igual a aproximadamente 25%, como se enumera en la Tabla 4 más abajo.

**Tabla 4: Sal de L-lisina di-hidrato**

	Posición [°2θ]	d-espacio [Å]	Intensidad relativa [%]
25	9,255	9,5558	100,00
	18,799	4,7205	35,27
	19,102	4,6462	45,78
30	20,643	4,3028	26,91
	21,989	4,0423	33,52
35	23,187	3,8361	32,42

En una realización, la sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) se caracteriza por las posiciones de pico (en °2θ) en sus espectros XRD para picos con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 10%, preferentemente con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 25%.

Los valores Karl-Fischer se midieron para muestras representativas de las sales de L-lisina di-hidrato y no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) con los resultados como los enumerados más abajo:

Forma	% KF
No-hidrato (Lote N1)	2,13%
Di-hidrato (Lote D1)	5,4%
Di-hidrato (Lote D2)	5,74%

La sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) se sometió a condiciones de ciclos de humedad, con resultados como los mostrados en la Figura 3. Más específicamente, la muestra se analizó a través de un ciclo completo en el modo etapa a 25 °C, de 0-90% HR (humedad relativa) en incrementos de 10% HR. Las condiciones de estabilización se fijaron de la siguiente manera: dm/dt de 0,0007; ventana dm/dt de 5 minutos; fases mínima y máxima de 15 y 360 minutos. Los datos se recogieron en intervalos de 1 minuto. Se usó nitrógeno como el gas transportadora.

Los resultados de este experimento indicaron que la sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) se convierte reversiblemente en la correspondiente forma di-hidrato al absorber agua. Se determinó que la forma di-hidrato era estable entre aproximadamente 30% HR y aproximadamente 80% HR.

La solubilidad de muestras representativas de compuesto de la fórmula (Ia) y una sal de L-lisina del compuesto de la fórmula (Ia) en agua destilada se midió de acuerdo con métodos conocidos, con resultados como los enumerados en la Tabla 5, más abajo.

5

**Tabla 5: Solubilidad en agua destilada**

10

Compuesto de fórmula (Ia) (ácido libre)	<0,002 mg/mL en pH 2,0 ~1,0 mg/mL en pH 7,4 pKa = 3,63
Sal de L-lisina de compuesto de fórmula (Ia)	230 mg/mL en pH 7,81

15

Las sales de la presente invención son agonistas delta RAPP y, por lo tanto, útiles en el tratamiento o inhibición de la progresión de condiciones mediadas por delta RAPP, tales como diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico X, hipercolesterolemia, hipo-LAD-colesterolemia, hiper-LBD-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, obesidad y complicaciones de las mismas. Por ejemplo, complicaciones de diabetes incluyen condiciones tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía.

20

25

30

35

La presente divulgación comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de las sales de lisina de los compuestos de fórmula (I) con un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención aquí descritos como el principio activo pueden prepararse mezclando muy bien el compuesto o compuestos con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de elaboración convencionales. El transportador puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la ruta deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden estar cubiertas con sustancias tales como azúcares o pueden tener revestimiento entérico para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el transportador normalmente consistirá en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o absorción. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando transportadores acuosos junto con aditivos apropiados.

40

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la invención, uno o más compuestos de la presente invención como el principio activo se mezcla muy bien con un transportador farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de elaboración convencionales, cuyo transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquier de los medios farmacéuticos habituales.

45

50

55

60

Así, para preparaciones orales líquidas tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los transportadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas recubiertas de gel y comprimidos, los transportadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad para administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean transportadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o tener revestimiento entérico mediante técnicas estándares. Para administración parenteral, el transportador normalmente consistirá en agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar en la solubilidad o absorción. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso también pueden utilizarse transportadores líquidos, agentes suspensores adecuados y similares. Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis efectiva como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, desde aproximadamente 0,1-1000 mg, preferentemente desde aproximadamente 1-1000 mg, más preferentemente desde aproximadamente 10-500 mg y pueden darse en una dosis de desde aproximadamente 0,001-20,0 mg/kg/día, preferentemente desde aproximadamente 0,001-5,0 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 0,001-0,5 mg/kg/día. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la severidad de la condición que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de una administración diaria o una dosificación post-periódica.

Preferentemente estas composiciones son en formas de dosis de unidad tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles o sprays líquidos con dosis fijas, gota, ampollas, dispositivos auto-inyectables o supositorios; para administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede estar presente en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un transportador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales para comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicalcio y gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas composiciones pre-formulación como homogéneas, significa que el principio activo se dispersa uniformemente en toda la composición para que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición sólida pre-formulación se subdivide después en formas de dosis de unidad del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,01 a 1000 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición nueva pueden estar recubiertos o elaborados de otra manera para proporcionar una forma de dosis que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente interno de dosis y un componente externo de dosis, estando éste en forma de cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos, tales como materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos con tales materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con aromas adecuados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes dispersantes o suspensores adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sólida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método para tratar trastornos mediados por delta RAPP descritos en la presente solicitud también puede realizarse usando una composición farmacéutica que comprende cualquier de los compuestos aquí definidos y un transportador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y 1000 mg, preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 500 mg, más preferentemente entre aproximadamente 10 y 500 mg del compuesto, y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los transportadores incluyen excipientes necesarios e inertes, incluyendo, aunque sin limitar, aglutinantes, agentes suspensores, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación prolongada), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria, o el total de dosis diarias puede administrarse en dosis de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal por medio de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de entrega transdérmica, la administración de dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosis.

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte, oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes también pueden incorporarse a la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato sódico, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, acetato de metilo, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes con sabores adecuados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, celulosa de metilo y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones parenterales que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosis establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos mediados por delta RAPP.

5

La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio rango desde 0,01 a 1.000 mg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se tratará. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra normalmente en un nivel de dosis de desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente, en el rango de desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

10

Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las dosis óptimas que se administrarán, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y momento de administración, darán como resultado en la necesidad de ajustar las dosis.

15

Las sales de la presente invención pueden además usarse en combinación con otros agentes farmacéuticamente activo tales como los aquí descritos. Estos agentes incluyen agentes antidiabéticos, agentes que disminuyen los niveles de lípidos y agentes que disminuyen la presión sanguínea tales como fármacos de estatina y los fibratos, y similares.

20

En la técnica se conocen métodos para determinar dosis efectivas para fines terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas desveladas o las combinaciones de fármacos desveladas, se formulan o no en la misma composición. Para fines terapéuticos, los términos "cantidad conjuntamente efectiva" como aquí se usa, significan esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando. Para fines profilácticos (esto es, inhibición de la aparición o progresión de un trastorno), los términos "cantidad conjuntamente efectiva" se refieren a esa cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que trata o inhibe en un sujeto la aparición o progresión de un trastorno que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico. Así, la presente invención proporciona combinaciones de dos o más fármacos donde, por ejemplo (a) cada fármaco se administra en una cantidad independientemente terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) al menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco o fármaco adicional de acuerdo con la invención; o (c) ambos (o más) fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra sola, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos.

25

30

35

40

Los agentes antidiabéticos incluyen sensibilizadores de insulina tiazolidinediona y no-tiazolidinediona, que reducen la resistencia a insulina periférica al mejorar los efectos de la insulina en órganos o tejidos dianas.

45

Algunos de los siguientes agentes son conocidos por unirse y activar el receptor gama activado por el proliferador de peroxisomas nuclear (RAPPy), que mejora la transcripción de genes responsables de insulina específicos. Ejemplos de agonistas RAPP-gama son tiazolidinedionas tales como:

(1) rosiglitazona (2, 4, tiazolidinediona, 5-(((4- (2-(metil-2-piridinilamino) etoxi) fenil) metil)-, (Z)-2-butenodioato (1:1) o 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino) etoxi) fenil) metil)-2,4-tiazolidinediona, conocido como AVANDIA; también conocido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, o rosiglitazona maleato);

50

(2) pioglitazona (2,4-tiazolidinediona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil) etoxi) fenil) metil)-, monohidroclouro, (+)- o 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil) etoxi) fenil) metil)-2,4-tiazolidinediona, conocido como ACTOS, ZACTOS o GLUSTIN; también conocido como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, pioglitazona hidrocloreuro (USAN));

55

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il) metoxi) fenil) metil) - 2,4-tiazolidinediona, conocido como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN o PRELAY; también conocido como CI 991, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[[2-fluorofenil]metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinediona o 5- ((6- (2-fluorofenil) metoxi) 2-naftalenil) metil - 2,4- tiazolidinediona o 5- (6- (2-fluorobenciloxi) naftaleno-2-ilmetil) tiazolidina - 2,4- diona, también conocido como MCC-555 o neoglitazona); y

60

(5) 5-BTZD.

Además, las no-tiazolidinedionas que actúan como agentes sensibilizadores de insulina incluyen, aunque no se limitan a:

65

- (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096 o PNU 182716: isoxazolidina – 3,5-diona, 4-((4 – (2- fenil – 5- metil) – 1,3 – oxazolil) etilfenil – 4) metil -);  
 (2) KRP-297 (5 – (2,4 – dioxotiazolidin – 5- ilmetil) – 2- metoxi- N- (4 – (trifluorometil) bencil) benzamida o 5 – ((2,4 – dioxo – 5 – tiazolidinil) metil) – 2 – metoxi – N – ((4- (trifluorometil) fenil) metil) benzamida; y  
 5 (3) Farglitazar (L-tirosina, N – (2- benzoilfenil) – o – (2 – (5 – metil – 2 – fenil – 4 – oxazoil) etil) – o N – (2 – benzoilfenil) – O- (2 – (5 – metil – 2 – fenil – 4 – oxazolil) etil) – L – tirosina o GW2570 o GI-262570).

Otros agentes también han demostrado tener actividad moduladora para RAPP tales como RAPP gama, RAPPS gama y/o actividad agonista de RAPP delta/gama. A continuación se enumeran ejemplos:

- 10 (1) AD 5075;  
 (2) R 119702 ((+)- 5 – (4- (5 – Metoxi – 1H – benzimidazol – 2 – ilmetoxi) bencil) tiazolina – 2,4 – diono hidrocloreto o CI 1037 o CS 011);  
 15 (3) CLX-0940 (agonista alfa de receptor activado por proliferador de peroxisomas/ agonista gama de receptor activado por proliferador de peroxisomas);  
 (4) LR-90 (2,5,5-tris (4 – clorofenil) – 1,3 – dioxano – 2- ácido carboxílico; agonista RAPPdelta/y);  
 (5) Tularik (agonista RAPPγ);  
 (6) CLX-0921 (agonista RAPPγ);  
 20 (7) CGP-52608 (agonista RAPP);  
 (8) GW-409890 (agonista RAPP);  
 (9) GW-7845 (agonista RAPP);  
 (10) L-764406 (agonista RAPP);  
 (11) LG-101280 (agonista RAPP);  
 25 (12) LM-4156 (agonista RAPP);  
 (13) Risarestat (CT-112)  
 (14) YM 440 (agonista RAPP);  
 (15) AR-H049020 (agonista RAPP);  
 (16) GW 0072 (4 - (4- ((2S,5S) – 5 – (2 – (bis (fenilmetil) amino) – 2- oxoetil) – 2 – heptil – 4 – oxo – 3 – tiazolidil) – butil) ácido benzoico)  
 30 (17) GW 409544 (GW-544 o GW-409544);  
 (18) NN 2344 (DRF 2593);  
 (19) NN 622 (DRF 2725);  
 (20) AR-H039242 (AZ-242);  
 (21) GW 9820 (fibrato);  
 35 (22) GW 1929 (N – (2 – benzoilfenil) – O – (2 – (metil – 2 – piridinilamino) etil) – L – tirosina, conocido como GW 2331, agonista RAPP alfa/y)  
 (23) SB 219994 ((S) – 4 – (2 – (2 – benzoxazolilmetilamino) etoxi) – alfa – (2,2,2 – trifluoroetoxi) ácido propanoico de benceno o 3 – (4 – (2 – (N – (2 – benzoxazolil) – N- metilamino) etoxi) fenil) 2 (S) – (2,2,2, - trifluoroetoxi) ácido propiónico o ácido bencenopropiónico, 4- (2 – (2 – benzoxazolilmetilamino) etoxi) – alfa- (2,2,2 – trifluoroetoxi) –  
 40 (alfas)-, agonista RAPP alfa/y);  
 (24) L-796449 (agonista RAPP alfa/y);  
 (25) Fenofibrato (ácido propanoico, 2-[4-(4-clorobenzoi)fenoxi]-2-metil-, 1-metiletil éster, conocido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO agonista RAPP);  
 45 (26) GW-9578 (agonista RAPP alfa);  
 (27) GW-2433 (agonista RAPP alfa/y);  
 (28) GW-0207 (agonista RAPPγ);  
 (29) LG-100641 (agonista RAPPγ);  
 (30) LY-300512 (agonista RAPPγ);  
 50 (31) NID525-209 (NID-525);  
 (32) VDO-52 (VDO-52);  
 (33) LG 100754 (agonista de receptor activado por proliferador de peroxisomas);  
 (34) LY-510929 (agonista de receptor activado por proliferador de peroxisomas);  
 (35) bexaroteno (4- (1- (3,5,5,8,9 – pentametil – 5, 6, 7, 8 – tetrahidro – 2- naftalenil) etenil) ácido benzoico, conocido como TARGRETING, TARGRETYN, TARGERXIN; también conocido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG  
 55 1069, LG 69, RO 264455); y  
 (36) GW-1536 (agonista RAPP alfa/y).

(B) Otros agentes sensibilizadores de insulina incluyen, aunque no se limitan a:

- 60 (1) INS-1 (D-quirositol o D- 1, 2, 3, 4, 5, 6 – hexahidrociclohexano);  
 (2) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa 1 B (PTP-1B);  
 (3) inhibidores de glicogen sintasa quinasa-3 (GSK3);  
 (4) agonistas beta 3 adrenoceptor tales como ZD 2079 ((R) – N- (2- (4- (carboximetil) fenoxi) etil) – N- (2-hidroxi – 2- fenetil) cloruro de amonio, también conocido como ICI D 2079) o AZ 40140M  
 65 (5) inhibidores de glicogen fosforilasa;  
 (6) inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa;

- (7) picolinato crómico, sulfato vanadilo (oxisulfato de vanadio);  
 (8) KP 102 (compuesto órgano-vanadio);  
 (9) polinicotinato crómico;  
 (10) agonista de canal de potasio NN 414;
- 5 (11) YM 268 (5, 5' – metileno- bis (1, 4 – fenileno) bismetilenebis (tiazolidina – 2, 4 – diona);  
 (12) TS 971;  
 (13) T 174 ((+ -) – 5 – (2, 4, -dioxotiazolidina – 5 – ilmetil) – 2 – (2- naftilmetil) benzoxazola);  
 (14) SDZ PGU 693 ((+) – trans – 2 (S- ((4 – clorofenoxi) metil) – 7alfa – (3, 4, diclorofenil) tetrahidropirrol (2, 1 – b) oxazol – 5 (6H) – uno);
- 10 (15) S 15261 ((-) – 4 – (2 – ((9H –fluoren – 9 – ilacetil) amino) etil) ácido benzoico 2 – ((2-metoxi – 2 – (3 – (trifluorometil) fenil) etil) amino) etil éster);  
 (16) AZM 134 (Alizyme);  
 (17) ARIAD;  
 (18) R 102380;
- 15 (19) PNU 140975 (1 – (hidracinoiminometil) hidracino) ácido acético;  
 (20) PNU 106817 (2- (hidracinoiminometil) hidracino) ácido acético;  
 (21) NC 2100 (5 – ((7 – (fenilmetoxi) – 3 – quinolinil) metil) 2 – 4 – tiazolidinediona);  
 (22) MCX 3255;  
 (23) MBX 102;
- 20 (24) ALT 4037;  
 (25) AM 454;  
 (26) JTP 20993 (2 – (4 – (2 – (5 – metil – 2 – fenil – 4 – oxazolil) etoxi) bencil) – ácido malónico dimetil diéster);  
 (27) Dexlipotam (5 (R) - (1, 2 – ditiolan – 3 – il) ácido pentanoico, también conocido como (R)-ácido lipoico alfa o (R)-ácido tióctico);
- 25 (28) BM 170744 (2, 2 – Dicloro-12- (p- clorofenil) ácido dodecanóico);  
 (29) BM 152054 (5 – (4 – (2 – (5 – metil- 2 – (2 – tienil) oxazol – 4 – il) etoxi) benzotien – 7- ilmetil) tiazolidina – 2, 4 – diona);  
 (30) BM 131258 (5 – (4- (2 – (5 – metil- 2- feniloxazol) – 4 – il) etoxi) benzotien – 7 – ilmetil) tiazolidina – 2, 4- diona);  
 (31) CRE 16336 (EML 16336);
- 30 (32) HQL 975 (3 – (4 – (2 – (5 – metil – 2 – feniloxazol- 4 – il) etoxi) fenil) – 2 (S) – (propilamino) ácido propiónico;  
 (33) DRF 2189 (5 – ((4 – (2- (1- indolilo) etoxi) fenil) metil) tiazolidina – 2, 4, diona);  
 (34) DRF 554158;  
 (35) DRF-NPCC;
- 35 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900 o CLX 0901;  
 (37) inhibidores de IκappaB Quinasa (IKK B);  
 (38) estimuladores MAPK p38 inhibidores de proteína de quinasa activada por mitógeno (MAPK)  
 (39) fosfatidil-inositido trifosfato  
 (40) inhibidores de receptor que recicla insulina  
 (41) moduladores de glucosa transportador 4
- 40 (42) antagonistas TNF-α  
 (43) antagonistas de antígeno-1 (PC-1) de diferenciación de célula de plasma  
 (44) inhibidores de proteína de enlace con adipocito lípido (ALBP / aP2)  
 (45) fosfoglicanos  
 (46) Galparan;
- 45 (47) Raceptron;  
 (48) factor de maduración de célula islote;  
 (49) factor potenciador de insulina (FPI o factor potenciador de insulina-1);  
 (50) somatomedina C unido con proteína de enlace (también conocido como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKina);  
 (51) Diab II (conocido como V-411) o Glucanin, producido por Biotech Holdings Ltd o Volque Pharmaceutical;
- 50 (52) inhibidores de glucosa-6 fosfatasa;  
 (53) proteína de transporte de glucosa de ácido graso;  
 (54) antagonistas de receptor de glucocorticoide; y  
 (55) moduladores de glutamina:fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFA).
- 55 (C) Biguanidas, que reducen la producción de glucosa en el hígado y aumentan la absorción de glucosa. Ejemplos incluyen metformina tales como:
- (1) 1, 1 – dimetilbiguadina (por ejemplo, Metformina – DepoMed, Metformin – Biovail Corporation o METFORMIN GR (polímero de retención gástrica de metformina)); y
- 60 (2) hidrocloreuro de metformina (N, N- dimetilimidodicarbonimidico diamida monohidrocloreuro, también conocido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.
- (D) Inhibidores de alfa-glucosidasa que inhiben alfa-glucosidasa. La alfa-glucosidasa convierte fructosa en glucosa, retrasando así la digestión de carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos se rompen en el intestino, reduciendo el pico de glucosa post-prandial. Ejemplos incluyen, aunque no se limitan a:
- 65

- (1) acarbosa (D – glucosa , O – 4,6 – dideoxi – 4- (((1S – (1alfa,4alfa,5beta,6alfa) – 4, 5, 6 – trihidroxi – 3 – (hidroximetil) – 2 – ciclohexeno – 1 – il) amino) – alfa – D – glucopiranosil – (1 – 4) – O – alfa – D – glucopiranosil – (1 – 4) - , también conocido como AG – 5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA o ASCAROSE);
- 5 (2) Miglitol (3, 4, 5 – piperidinetriol, 1 – (2 – hidroxietil) - 2 – (hidroximetil) –, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) – o (2R,3R,4R,5S) – 1 – (2 – hidroxietil) – 2 – (hidroximetil – 3,4,5- piperidinetriol, también conocido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIATABOL, GLYSETE, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);
- (3) CKD-711 (0 – 4 – Deoxi – 4 – (((2,3 – epoxi – 3 – hidroximetil – 4,5,6 – tihidroxiciclohexano – 1 – il) amino) – alfa – b- glucopiranosil – (1 – 4) – alfa – D – glucopiranosil – (1 – 4) – D – glucopiranosil);
- 10 (4) emiglitato (4 – (2- ((2R,3R,4R,5S) – 3,4,5 – trihidroxi – 2 – (hidroximetil) – 1 – piperidinil) etoxi) ácido benzoico éster etilo, también conocido como BAY o 1248 o MKC 542);
- (5) MOR 14 (3,4,5 - piperidinetriol, 2 – (hidroximetil) – 1 – metil -, (2R – (2alfa,3beta,4alfa,5beta))-, también conocido como N-metildeoxinojirimicina o N-metilmoranolina); y
- 15 (6) Voglibosa (3,4 – dideoxi – 4- ((2-hidroxi – 1 – (hidroximetil) etil) amino) – 2 – C- (hidroximetil) – D – epi – inositol o D – epi – Inositol, 3, 4 – dideoxi – 4 – ((2- hidroxi- 1 – (hidroximetil)etil) amino) – 2 – C – (hidroximetil)- , también conocido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Las insulinas incluyen insulinas de acción corta, acción inmediata y acción larga, insulina no inyectable o inhalada, insulina selectiva de tejido, glucofosfoquinina (D-quirosinosa), análogos de insulina tales como moléculas de insulina con diferencias menores en la secuencia natural de aminoácido e imitadores de molécula pequeña de insulina (miméticos de insulina) y moduladores de endosoma. Ejemplos incluyen, aunque no se limitan a:

- (1) Biota;
- 25 (2) LP 100;
- (3) (SP – 5 – 21) – oxobis (1 – pirrolidinacarboditioato – S, S') vanadio,
- (4) insulina aspártica (insulina humana (28B – L – ácido aspártico) o B28-Asp-insulina, también conocida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX o NOVOLOG);
- 30 (5) insulina detemir (Humana 29B – (N6 – (1 – oxotetradecil) – L – lisina) – (1A – 21A), (1B- 29B) – Insulina o NN 304);
- (6) insulina lispro (“28B – L – lisina – 29B – L – insulina humana prolina o Lis(B28), Pro(B29) análogo de insulina humana, también conocida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25 o HUMALOG MIX 50/50);
- 35 (7) insulina glargina (humana (A21 – glicina, B31 – arginina, B32 – arginina) insulina HOE 901, también conocida como LANTUS, OPTISULIN);
- (8) suspensión de cinc de insulina, extendida (Ultratente), también conocida como HUMULIN U o ULTRATENTE;
- (9) suspensión de cinc de insulina (Lente), una suspensión de insulina 70% cristalina y 30% amorfa, también conocida como LENTE ILETIN II, HUMULIN L o NOVOLIN L;
- 40 (10) HUMULIN 50/50 (50% insulina isófana y 50% inyección de insulina);
- (11) HUMULIN 70/30 (70% insulina isófana NPH y 30% inyección de insulina), también conocida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;
- (12) suspensión de insulina isófana tal como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;
- 45 (13) inyección regular de insulina tal como ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN r Prefilled, HUMULIN R o Regular U-500 (Concentrado)
- (14) ARIAD;
- (15) LY 197535;
- (16) L-783281; y
- 50 (17) TE-17411.

(F) Moduladores de secreción de insulina, tales como:

- (1) péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) y sus miméticos;
- 55 (2) péptido insulínico de glucosa (GIP) y sus miméticos;
- (3) extendina y sus miméticos;
- (4) inhibidores de dipeptidil proteasa (DPP o DPPIV) tales como
- (4a) DPP-728 o LAF 237 (2-pirrolidinocarbonitrilo, 1 – (((2- ((5 – ciano – 2 –piridinil) amino) etil) amino) acetil), conocido como NVP-DPP-728, DPP-728A, LAF-237);
- (4b) P 3298 o P32/98 (di – (3N – ((2S, 3S) – 2 – amino – 3 – metil – pentanoil) – 1, 3 – tiazolidina) fumarato);
- 60 (4c) TSL 225 (triptofil – 1,2,3,4 – tetrahidroisoquinolina – 3 – ácido carboxílico);
- (4d) Valina pirrolidina (valpir);
- (4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos y análogos de los mismos;
- (4f) SDZ 272-070 (1 – (L-valil) pirrolidina);
- (4g) TMC-2A, TMC-2B o TMC-2C;
- 65 (4h) Nitrilos dipéptido (2-cianopirrolodidos);
- (4i) inhibidores CD26; y

(4j) SDZ 274-444;

(5) antagonistas de glucagón tales como AY-279955; y

(6) agonistas de amilina que incluyen, aunque no se limitan a, pramlintida (AC-137, Simlina, tipro-amilina o acetato de pramlintida).

5

Las sales de la presente invención también pueden aumentar la sensibilidad a la insulina con poco o ningún incremento en el peso corporal en comparación con el encontrado con el uso de agonistas gamma RAPP existentes. Los agentes orales anti-diabéticos pueden incluir insulina, sulfonilureas, bituanidas, meglitinidas, AGIs, agonistas alfa RAPP y agonistas gama RAPP, y agonistas duales alfa/gama RAPP.

10

Las sales de la presente invención también pueden mejorar el metabolismo de grasas y/o lípidos, proporcionando un método para perder peso, perder peso de grasa, reducir el índice de masa corporal, reducir los lípidos (tales como triglicéridos que disminuyen los niveles de lípidos) o tratar la obesidad o la condición de tener sobrepeso. Ejemplos de agentes que disminuyen los niveles de lípidos incluyen secuestrantes de ácido biliar, derivados de ácido fibríco, ácido nicotínico e inhibidores de reductasa HMGCoA. Ejemplos específicos incluyen estatinas tales como LIPITOR<sup>®</sup>, ZOCOR<sup>®</sup>, PRAVACHOL<sup>®</sup>, LESOL<sup>®</sup> y MECAVOR<sup>®</sup> y pitavastatina (nisvastatina), (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) y formas de liberación extendida de los mismos, tales como ADX-159 (lovastatina de liberación extendida) así como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid y Tricor.

15

20

Ejemplos de agentes que disminuyen la presión sanguínea incluyen agentes anti-hipertensivos, tales como inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec y Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tales como Cardura, Dibenzylina, Hyoloresl, Hytrin, Minpress y Minizide), bloqueadores adrenérgicos alfa/beta (tales como Coreg, Normodyne y Trandate), bloqueadores de canal de calcio (tales como Adata, Calan, CArdene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaClr, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plandil, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor y Verelan), diuréticos, antagonistas de receptor II de angiotensina (tales como Atacand, Avapro, Cozaar y Diovan), bloqueadores adrenérgicos beta (tales como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Tropol-XL y Zebeta), vasodilatadores (tales como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradosa, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Espray Nitrolingual, Nitrostat y Sorbitrate), y combinaciones de los mismos (tales como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic):

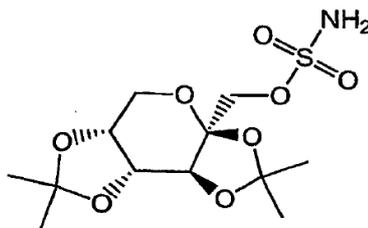
25

30

Además, las sales de la presente invención pueden además administrarse en combinación con un compuesto de la fórmula (I) como lo desvela Maryanoff et al., patente de Estados Unidos N° 4.513.006. Un compuesto particularmente preferente desvelado en Maryanoff et al., en la patente de Estados Unidos N° 4.513.006 es topiramato, también conocido por su nombre químico 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-(β)-D-fructopiranosulfamato, un compuesto de la siguiente estructura:

35

40



45

Los compuestos de la fórmula (I) como los desvelados en Maryanoff et al., patente de Estados Unidos N° 4.513.006 son útiles en el tratamiento, prevención y/o prevención de varios trastornos y enfermedades, incluyendo, aunque sin limitar a (a) epilepsia y trastornos relacionados; (b) diabetes, síndrome X, dificultad en la tolerancia a glucosa oral y otros trastornos metabólicos; (c) presión sanguínea elevada; (d) niveles elevados de lípidos; (e) obesidad y condición de sobrepeso, como lo reconocería un experto en la técnica.

50

55

Preferentemente, una o más de las sales de la presente invención se administran en combinación con topiramato. Preferentemente, el topiramato se administra en una cantidad en el rango de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mg por día, más preferentemente desde aproximadamente 25 a aproximadamente 250 mg por día, más preferentemente desde aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

60

Un experto en la técnica reconocerá que, tanto ensayos in vivo como in vitro que usan una célula adecuada, conocida y generalmente aceptada y/o modelos de animales son predictivos de la habilidad de un compuesto de test para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos que incluyen ensayos probados por primera vez en humanos, el rango de dosis y los ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

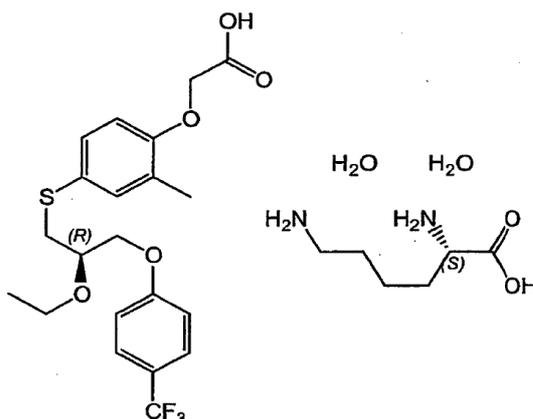
65

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no pretenden ni deberían interpretarse como limitativas de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

5 Los ejemplos a continuación, se enumeran algunos productos de síntesis por haberse aislado como un residuo. Un experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no se limita al estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

### **Ejemplo 1**

#### **Sal de L-lisina di-hidrato {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético**



30 Un matraz Erlenmeyer de 4 L equipado con una barra magnética de agitación y salida de nitrógeno se cargó con 4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético (502 g, 1,05 mol 93% pureza) y metanol (2,3 L). El matraz se calentó sobre una placa caliente con agitación y después se cargó con L-lisina (153,5 g, 1,05 mmol). La mezcla de la reacción se diluyó con agua (112,5 mL, 6,25 mol). La mezcla de la reacción se agitó y calentó hasta que los sólidos se disolvieron. Después de llegar a reflujo la solución amarilla clara se filtró a través de una almohadilla de Celite y la solución amarilla clara resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente y después se mantuvo a temperatura ambiente, con agitación durante 3 días. El sólido se aisló mediante filtración con vacío, la almohadilla filtro se enjuagó con 1% (v/v) H<sub>2</sub>O en metanol (~400 mL). El sólido resultante se licuó en metanol (1 L), después se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (sal de lisina; di-hidrato).

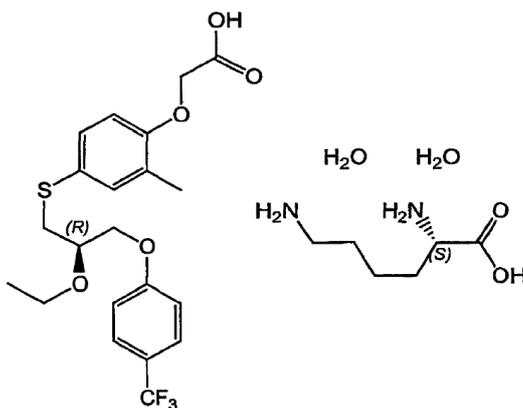
m.p. 164 °C.

40 <sup>1</sup>H NMR δ (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,14 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,23-4,08 (4H, m), 3,76-3,66 (1H, m), 3,54 (2H, dt, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz), 3,27-3,19 (1H, m), 3,15-3,06 (2H, m), 2,73 (2H, dd, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz), 2,12 (3H, s), 1,80-1,24 (6H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz).

45 La sal de L-lisina no-hidrato correspondiente se preparó secando la sal de L-lisina di-hidrato en un horno de secado, bajo vacío.

### **Ejemplo 2**

#### **Sal de lisina di-hidrato {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilfenoxi)-propilsulfanil]-2-metilfenoxi}-ácido acético**

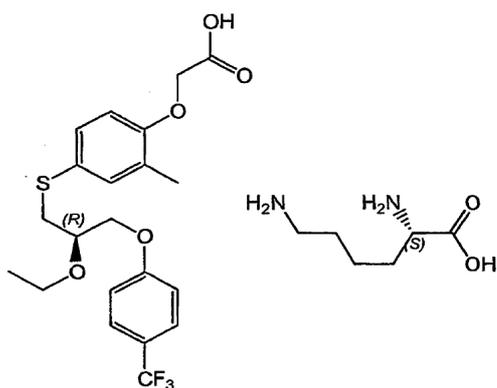


Se cargaron dos bandejas de cristal con {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilfenoxi)-propilsulfanil]-2-metilfenoxi}-ácido acético, sal de lisina (1,503 kg, 2,54 moles). Un vaso de precipitación de 3L de polipropileno se cargó con agua (670 mL, 37,22 moles) y heptahidrato de sulfato de cinc (1 Kg, 3,48 moles), y la solución resultante se transfirió a dos bandejas de cristal vacías. Las bandejas se colocaron en el secador de bandeja en un sistema sellado. Los sólidos se controlaron hasta que se obtuvo la cantidad apropiada de agua (5,5 a 6,5% de peso) para proporcionar el material di-hidratado.

% KF = 6,44% (medido usando un Coulómetro Metrohm 756).

### Ejemplo 3

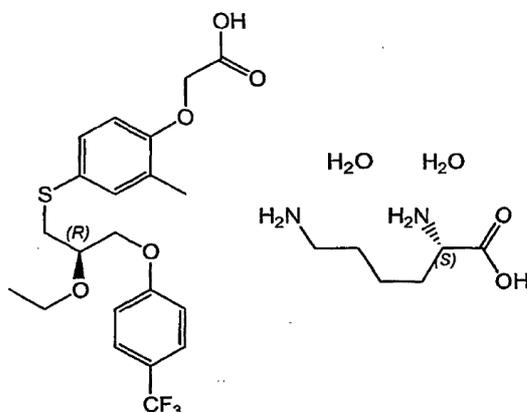
#### Sal de L-lisina no-hidrato {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético



Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un termómetro, condensador de reflujo y un agitador mecánico se cargó con {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético (120 g, 0,235 mol 87% ensayo) y acetato de etilo (74,0 g). L-lisina monohidrato (41,0 g, 0,250 mol) se disolvió en metanol (270,0 g), agua (14,1 g) y se añadió a la solución anterior. La mezcla de la reacción se agitó y calentó a reflujo seguido de una filtración clara. La solución amarilla clara se dejó enfriar lentamente a 20-25 °C, observándose el inicio de cristalización aproximadamente a 35 °C. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante otras 2 horas. El sólido se aisló mediante filtración con vacío, y la almohadilla filtro se enjuagó con metanol frío (54 g). El sólido blanco resultante se secó a 60-70 °C bajo vacío para producir el compuesto del título.

### Ejemplo 4

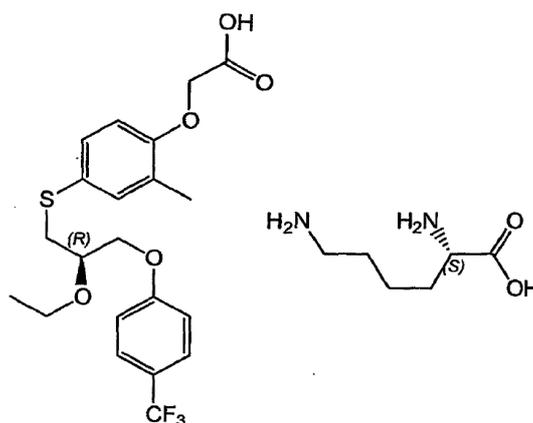
#### Sal de lisina di-hidrato {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilfenoxi)-propilsulfanil]-2-metilfenoxi}-ácido acético



Un horno de vacío se cargó con {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometilfenoxi)-propilsulfanil]-2-metilfenoxi}-ácido acético, sal de lisina (115 g, 0,195 moles). Se introdujo un chorro de nitrógeno húmedo a temperatura ambiente y presión de 600-800 mbar. Los sólidos se controlaron hasta que se obtuvo la cantidad apropiada de agua (5,5 a 6,5% peso) para producir la sal de lisina di-hidrato, el compuesto del título. El contenido de agua como una función de tiempo se midió como se enumera en la Tabla 6 más abajo.

Tabla 6

Contenido de agua (%)	Tiempo
4,0 %	3 hr
4,3 %	4 hr
4,5 %	5 hr
5,9 %	20 hr

**Ejemplo 5****Sal de L-lisina no-hidrato {4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético**

Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos equipado con un termómetro, condensador de reflujo y un agitador mecánico se cargó con 4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi-ácido acético (12,5 g, 0,0242 mol 86% ensayo) y etanol técnico (etanol con contenido de agua:  $\leq 6,5\%$ ; contenido de isopropanol:  $\leq 6,5\%$ ; y pureza GLC  $\leq 86\%$  área (80,8 g). L-lisina monohidrato (4,1 g, 0,250 mol) se disolvió en metanol (20,0 g), y se añadió a la solución anterior. La mezcla de la reacción se agitó y calentó a reflujo seguido de una filtración clara. La solución amarilla clara se dejó enfriar lentamente a 20-25 °C, observándose el inicio de cristalización aproximadamente a 35 °C. La suspensión se enfrió a aproximadamente 0-5 °C y se agitó durante otras 2 horas. El sólido se aisló mediante filtración con vacío, y la almohadilla filtro se enjuagó con metanol frío (5,4 g). El sólido blanco resultante se secó a 60-70 °C bajo vacío para producir el compuesto del título.

**Ejemplo 6**

Como una realización específica de una composición oral, 100 mg de la sal de L-lisina di-hidrato preparada como en el Ejemplo 1, se formuló con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar un cápsula de gel duro de tamaño O.

Mientras la especificación anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos provistos para fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales cuando se encuentren en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

**Reivindicaciones**

1. La sal de L-lisina cristalina de (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido, que comprende los siguientes picos de difracción a rayos X, cuando se miden usando un detector X-Celerator:

5

Posición [°2θ]	d-espacio [Å]
5,270	16,7702
9,683	9,1342
19,921	4,4571
23,162	3,8403

10

15

2. La sal de L-lisina cristalina de la reivindicación 1, que comprende los picos de difracción a rayos X, cuando se miden usando un detector X-Celerator:

20

Posición [°2θ]	d-espacio [Å]
5,270	16,7702
7,882	11,2170
9,683	9,1342
10,370	8,5312
11,611	7,6218
19,561	4,5383
19,921	4,4571
20,652	4,3009
21,963	4,0471
23,162	3,8403
23,710	3,7527
23,883	3,7228
23,969	3,7188

25

30

35

40

3. La sal de L-lisina cristalina de (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido, que comprende los siguientes picos de difracción a rayos X, cuando se miden usando un detector X-Celerator:

45

Posición [°2θ]	d-espacio [Å]
9,255	9,5558
18,799	4,7205
19,102	4,6462
20,643	4,3028
21,989	4,0423
23,187	3,8361

50

55

4. La sal de L-lisina cristalina de reivindicación 3 ((R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido, que comprende los siguientes picos de difracción a rayos X, cuando se miden usando un detector X-Celerator:

60

65

	Posición [°2θ]	d-espacio [Å]
	5,285	16,7225
5	9,255	9,5558
	9,501	9,3085
	9,976	8,8665
10	15,017	5,8997
	18,417	4,8176
	18,799	4,7205
15	19,102	4,6462
	19,430	4,5686
	19,990	4,4418
20	20,327	4,3689
	20,643	4,3028
	21,276	4,1762
	21,989	4,0423
25	22,693	3,9185
	23,187	3,8361
	23,931	3,7186
30	24,084	3,6953
	25,642	3,4741
	26,462	3,3683
35	27,973	3,1897

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor delta RAPP.
- 40 6. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 5, donde el trastorno mediado por el receptor delta RAPP se selección del grupo consistente en hiperlipidemia en fase I, hiperlipidemia pre-clínica, hiperlipidemia en fase II, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad coronaria del corazón, hipertrigliceridemia, niveles elevados de suero de lipoproteínas de baja densidad (LBD), niveles elevados de suero de lipoproteína de densidad intermedia (LDI), niveles elevados de suero de LBD de pequeña densidad, (k) glucosa en plasma elevada en ayunas (FPG)/HbA1c, presión sanguínea elevada, diabetes tipo II, síndrome metabólico X, dislipidemia, arterosclerosis y obesidad.
- 45 7. Un compuesto como el reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo consistente en hiperlipidemia en fase I, hiperlipidemia pre-clínica, hiperlipidemia en fase II, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad coronaria del corazón, hipertrigliceridemia, niveles elevados de suero de lipoproteínas de baja densidad (LBD), niveles elevados de suero de lipoproteína de densidad intermedia (LDI), niveles elevados de suero de LBD de pequeña densidad, (k) glucosa en plasma elevada en ayunas (FPG)/HbA1c, presión sanguínea elevada, diabetes tipo II, síndrome metabólico X, dislipidemia, arterosclerosis y obesidad.
- 50 8. Una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 55 9. Una composición farmacéutica hecha mezclando el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 60 10. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de la reivindicación 8, reivindicación 1 o reivindicación 4 y una transportador farmacéuticamente aceptable.
- 65 11. Un proceso para preparar una sal de lisina cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende hacer reaccionar (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético con

lisina en una mezcla que comprende uno o más disolventes orgánicos y agua, para producir la sal de lisina correspondiente de (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido

- 5 12. El proceso como en la reivindicación 11, donde el disolvente es metanol.
- 10 13. El proceso como en la reivindicación 12, donde el agua está presente en una cantidad superior o igual a 2 equivalentes molares.
- 15 14. El proceso como en la reivindicación 13, donde el agua está presente en una cantidad en el rango de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares.
- 20 15. El proceso de la reivindicación 14, donde el (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético, la L-lisina y la mezcla que comprende C<sub>1-4</sub> alcohol y agua se calientan para disolver el (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético y después se enfrían para precipitar la sal de L-lisina correspondiente de (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético.
- 25 16. El proceso como en la reivindicación 12, donde dicha mezcla comprende además acetato de etilo.
- 30 17. El proceso como en la reivindicación 16, donde la proporción de metanol : agua : acetato de etilo es 20:1:20.
- 35 18. El proceso como en la reivindicación 16, donde el (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético, la L-lisina y la mezcla que comprende metanol, agua y acetato de etilo se calientan para disolver el (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético y después se enfrían para precipitar la sal de L-lisina correspondiente de (R)-{4-[2-Etoxi-3-(4-trifluorometil-fenoxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenoxi}-ácido acético.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Totales

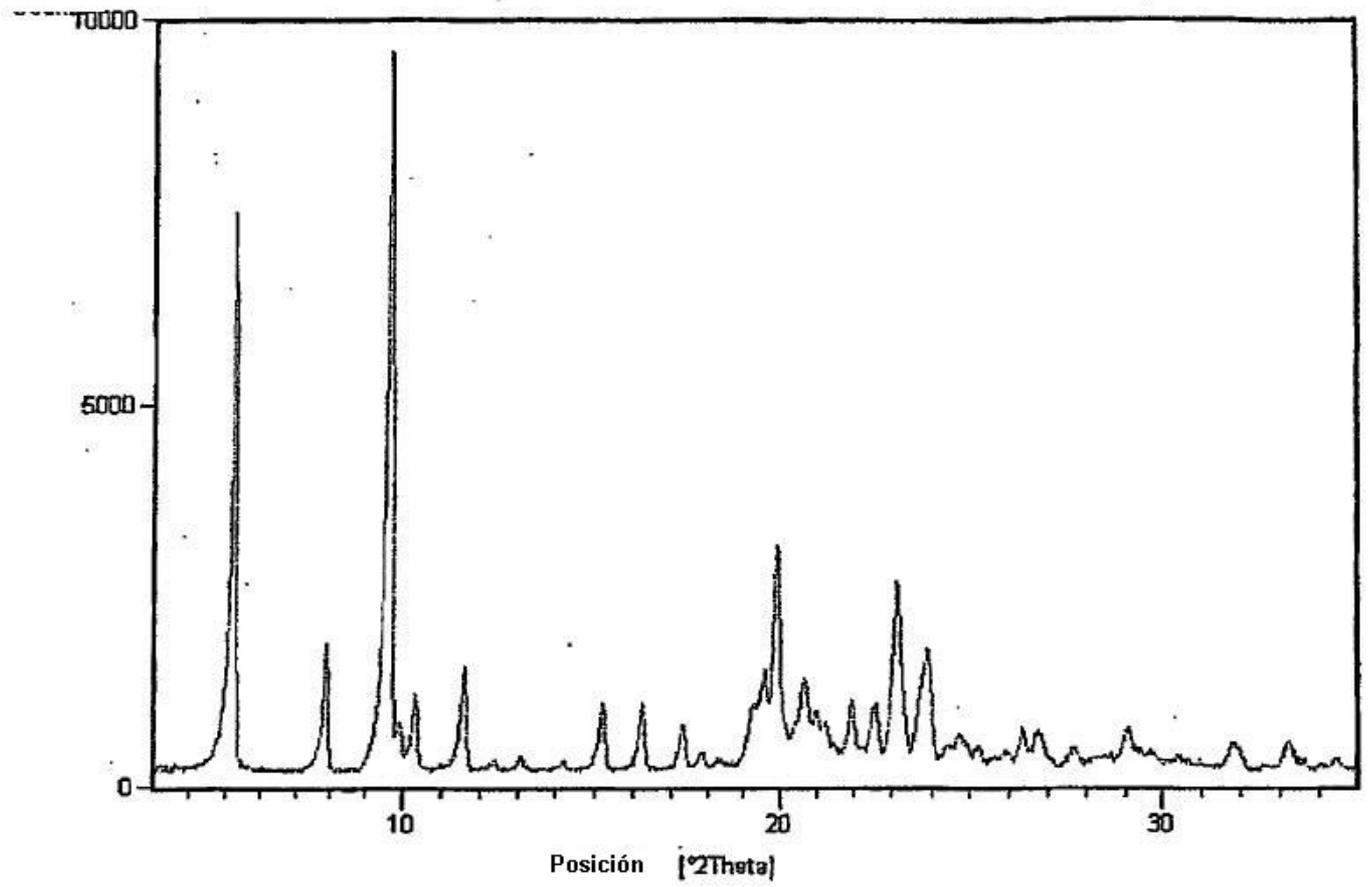


Figura 1:

Patrón XRD para la sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia)

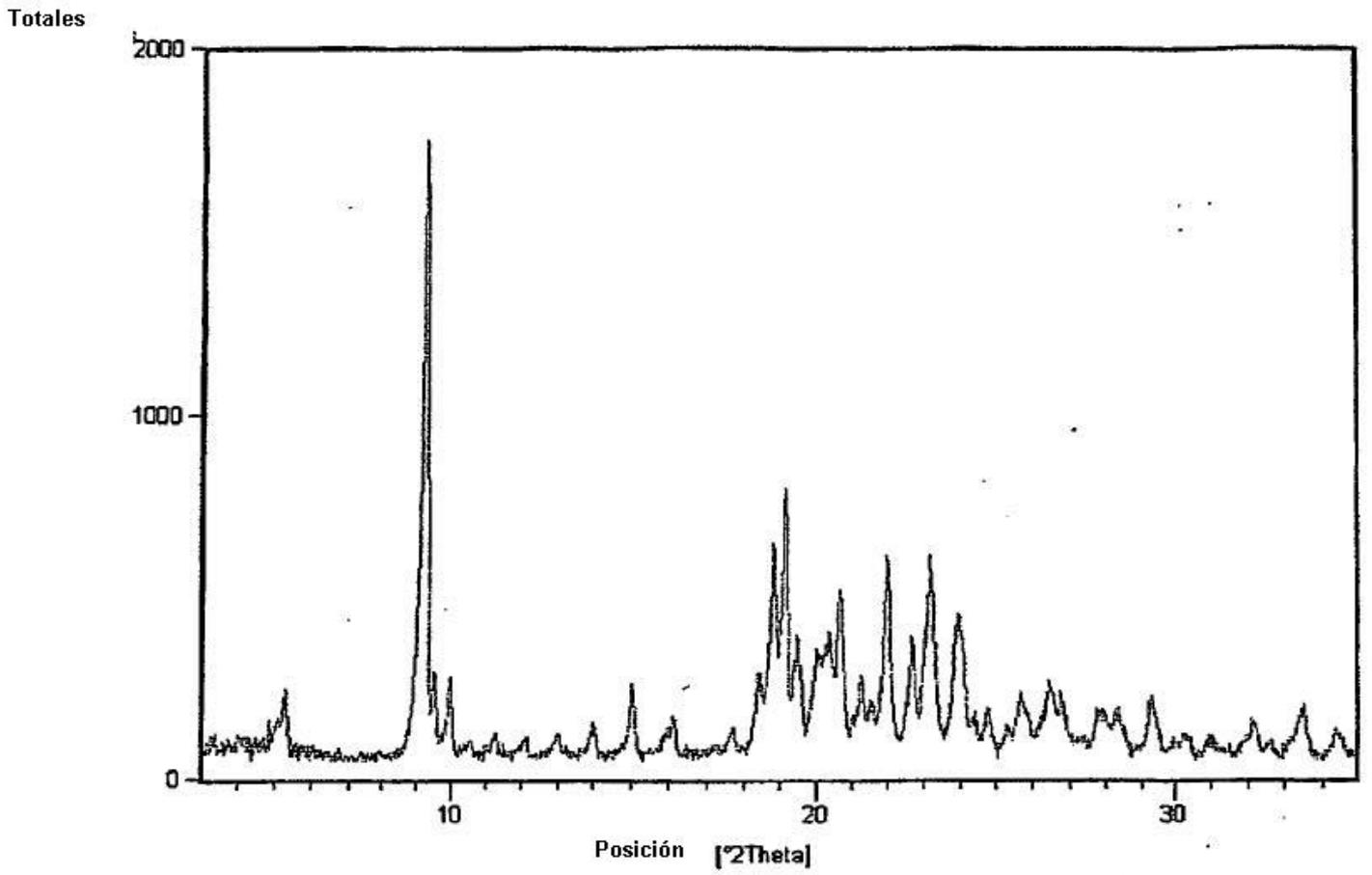


Figura 2:

Patrón XRD para la sal de L-lisina di-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia)

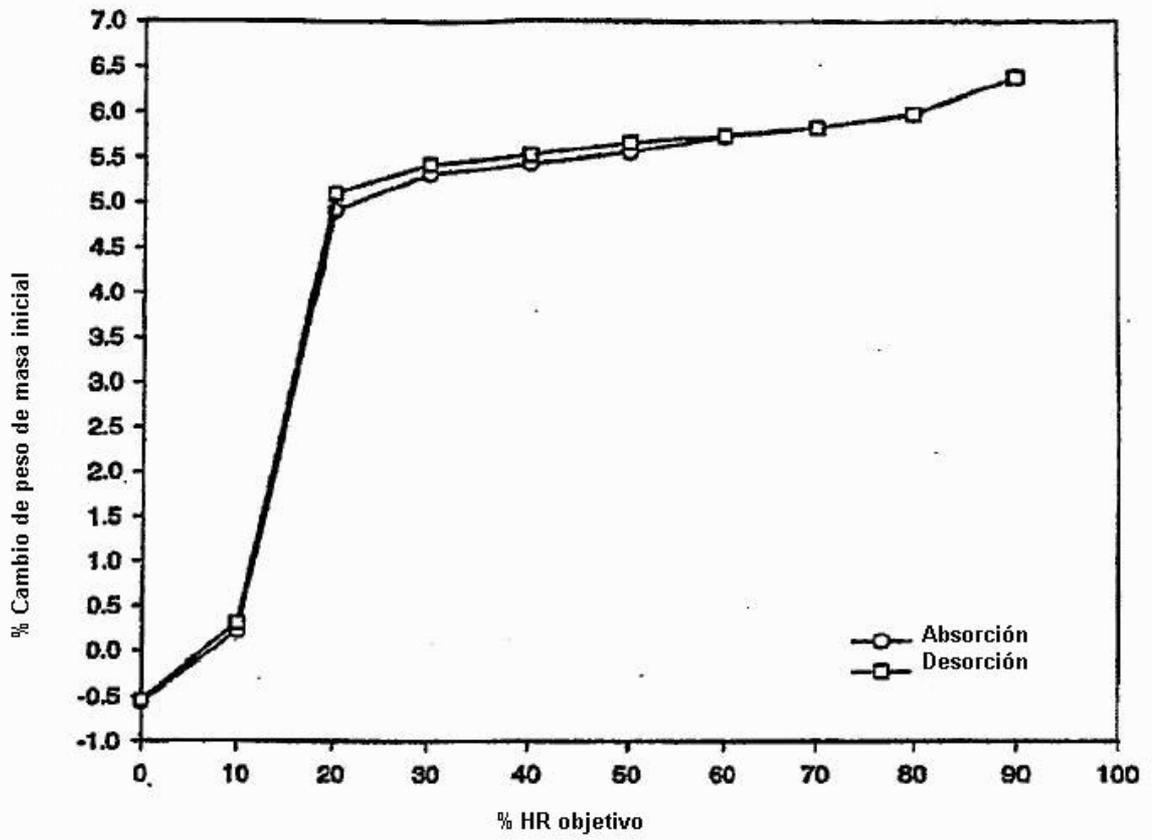


Figura 3:

Gráfico isotérmico que comienza con la sal de L-lisina no-hidrato del compuesto de la fórmula (Ia) y ciclos 0-90% HR.