



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0615835-8 A2**

(22) Data de Depósito: 13/09/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 43/04 2006.01
A61K 31/715 2006.01

(54) Título: **SAIS DE LISINA DE DERIVADOS DE ÁCIDO 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACÉTICO**

(30) Prioridade Unionista: 14/09/2005 US 60/717,137

(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

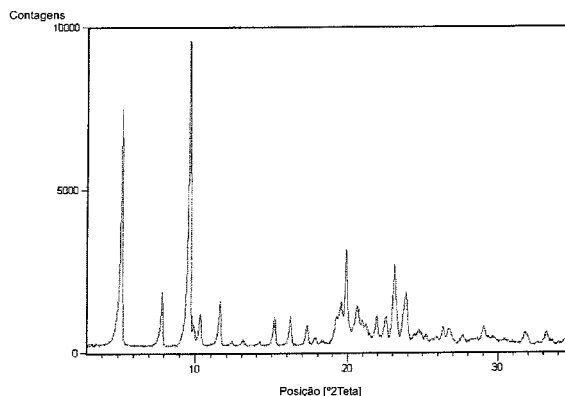
(72) Inventor(es): Ahmed F. Abdel-Magid, Armin Roessler, Steven J. Mehrman

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006035617 de 13/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/033231 de 22/03/2007

(57) Resumo: SAIS DE LISINA DE DERIVADOS DE ÁCIDO 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACÉTICO. A presente invenção refere-se a novos sais de usina, composições farmacêuticas que os contêm e seu uso no tratamento de distúrbios e condições moduladas por PPAR deita. A presente invenção ainda refere-se a um novo processo para a preparação dos ditos sais de lisina.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SAIS DE LISINA DE DERIVADOS DE ÁCIDO 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACÉTICO**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

- 5 Esse pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U. S. 60/717.137, depositado em 14 de setembro de 2005, que está incorporado aqui por referência na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

- 10 A presente invenção refere-se a novos sais de lisina, composições farmacêuticas que os contêm e seu uso no tratamento de distúrbios e condições moduladas por PPAR delta. Mais particularmente, os compostos da presente invenção são úteis como agentes redutores de lipídios, agentes redutores de pressão sanguínea, ou ambos. Adicionalmente, os compostos são úteis no tratamento, prevenção ou inibição da progressão de uma condição mediada
- 15 diretamente ou indiretamente por PPAR delta. A dita condição inclui, mas não é limitada a, diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerose, e obesidade. A presente invenção ainda refere-se a um novo processo para a preparação dos ditos sais de lisina.

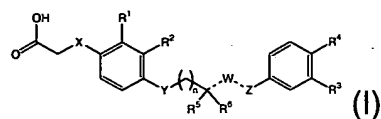
20 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- O Pedido Provisório U.S. N°. 60/504146, depositado em 19 de set. de 2003 e o Pedido não-Provisório U.S. N°. 10/942478 depositado em 16 de set. de 2004, que estão incorporados aqui por referência nas suas totalidades, descrevem compostos de fórmula (I) e sais farmaceuticamente
- 25 aceitáveis desses, úteis para tratar, prevenir, e/ou inibir a progressão de uma condição mediada diretamente ou indiretamente por PPAR delta. O Pedido Provisório U.S. N°. 60/504146, depositado em 19 de set. de 2003 e o Pedido não-Provisório N°. 10/942478 depositado em 16 de set. de 2004, entretanto, não descrevem sais cristalinos dos compostos de fórmula (I), nem sais de
- 30 lisina dos compostos de fórmula (I).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um sal de lisina de um compos-

to de fórmula (I)



em que

X é selecionado a partir de uma ligação covalente, S, ou O;

5 Y é S ou O;

- - - - W - - - - representa um grupo selecionado a partir de
=CH—, —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=,
=CH—CH=, e —CH=CH—;

Z é selecionado a partir de O, CH, e CH₂; com a condição de
10 que quando Y é O, então Z é O;
n é 1 ou 2;

R₁ e R₂ são cada independentemente selecionados a partir de H,
C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alcóxi, halo, e NR_aR_b; em que R_a e R_b são cada independen-
temente H ou C₁₋₃ alquila;

15 R₃ e R₄ são cada independentemente selecionados a partir de H,
halo, ciano, hidróxi, acetila, C₁₋₅ alquila, C₁₋₄ alcóxi, e NR_cR_d; em que R_c e R_d
são cada independentemente H ou C₁₋₃ alquila; com a condição de que R₃ e
R₄ não sejam ambos H;

R₅ é selecionado a partir de halo, fenila, fenóxi, (fenil)C₁₋₅alcóxi,
20 (fenil)C₁₋₅alquila, C₂₋₅ heteroarilóxi, C₂₋₅ heteroarilC₁₋₅ alcóxi, C₂₋₅ heterocicliló-
xi, C₁₋₉ alquila, C₁₋₈ alcóxi, C₂₋₉ alquenila, C₂₋₉ alquenilóxi, C₂₋₉ alquinila, C₂₋₉
alquinilóxi, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalcóxi, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₇ alquila, C₃₋₇
cicloalquil-C₁₋₇ alcóxi, C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₅
alcóxi-C₁₋₅ alcóxi, ou C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₇alcóxi;

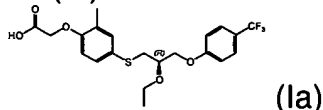
25 e R₆ é H quando - - - - W - - - - representa um grupo selecio-
nado a partir de—CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH=, e —
CH=CH—;

ou R₆ está ausente quando - - - - W - - - - representa um grupo
selecionado a partir de =CH—, =CH—CH₂—, e =CH—CH=.

30 Em uma modalidade da presente invenção, o sal de lisina do
composto de fórmula (I) é cristalino. Em outra modalidade, a presente inven-

ção refere-se a um sal de L-lisina do composto de fórmula (I). Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um sal de D-lisina do composto de fórmula (I).

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um sal de
5 lisina do composto de fórmula (Ia)



em que o composto de fórmula (Ia) também é conhecido como ácido (R)-{4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético. O composto de fórmula (Ia) é um composto de fórmula (I) em que X é O; Y é S; n é 1; - - - - W - - - - é -CH₂-; Z é O; R¹ é metila; R² é hidrogênio, R³ é hidrogênio; R⁴ é trifluorometila; R⁵ é (R)-etóxi e R⁶ é hidrogênio.

Em uma modalidade da presente invenção, o sal de lisina do composto de fórmula (Ia) é cristalino. Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia). Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um sal de D-lisina do composto de fórmula (Ia). Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um sal de L-lisina, não-hidrato, do composto de fórmula (Ia). Em uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a um sal de L-lisina, diidrato, do composto de fórmula (Ia).

A presente invenção ainda refere-se a um processo para a preparação de um sal de lisina do composto de fórmula (I), que compreende reagir um composto de fórmula (I) com lisina, em uma mistura que compreende um solvente orgânico e água (preferivelmente, em uma mistura que compreende C₁₋₄ álcool e água), para produzir o sal de lisina correspondente. Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um sal de lisina (preferivelmente um sal de L-lisina, cristalino, mais preferivelmente um sal de L-lisina, cristalino, diidrato) do composto de fórmula (Ia), que compreende reagir o composto de fórmula (Ia) com lisina, em uma mistura de um ou mais solventes orgânicos e água (preferivelmente, em uma mistura que compreende C₁₋₄ álcool e água). Em uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a um processo para a prepa-

ração de um sal de lisina (preferivelmente um sal de L-lisina, cristalino, mais preferivelmente um sal de L-lisina, cristalino, diidrato) do composto de fórmula (Ia), que compreende reagir o composto de fórmula (Ia) com lisina em uma mistura de C₁₋₄ álcool, água, e acetato de etila, mais preferivelmente, em uma mistura de metanol, água e acetato de etila, para produzir o sal de lisina correspondente. Em uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um sal de lisina (preferivelmente um sal de L-lisina, cristalino, mais preferivelmente um sal de L-lisina, cristalino, diidrato) do composto de fórmula (Ia), que compreende reagir o composto de fórmula (Ia) com lisina em uma mistura de etanol, isopropanol, metanol, e água, para produzir o sal de lisina correspondente.

A presente invenção ainda refere-se a um produto preparado de acordo com qualquer um dos processos descritos aqui.

Ilustrativo da invenção é uma composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e o produto preparado de acordo com qualquer um dos processos descritos aqui. Uma ilustração da invenção é uma composição farmacêutica feita por misturar o produto preparado de acordo com qualquer um dos processos descritos aqui e um veículo farmaceuticamente aceitável. Ilustrando a invenção está um processo para fazer uma composição farmacêutica que compreende misturar o produto preparado de acordo com qualquer um dos processos descritos aqui e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Exemplificando a invenção estão métodos de tratar um distúrbio mediado pelo receptor PPAR delta, que compreendem administrar a um indivíduo necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos compostos ou composições farmacêuticas descritas acima.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a métodos para tratar, prevenir ou inibir o início e/ou progressão de uma condição mediada diretamente ou indiretamente por PPAR delta. A dita condição inclui, mas não é limitada a, diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerose e obesidade.

Exemplos de condições que podem ser tratadas com um agonista de PPAR delta incluem, sem limitação, diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerose e obesidade. Dislipidemia inclui hipertrigliceridemia, e hiperlipidemia mista. Por exemplo, dislipidemia (incluindo hiperlipidemia) pode ser uma ou mais das seguintes condições: HDL baixo (< 35 ou 40 mg/dl), triglicerídeos altos (> 200 mg/dl), e LDL alto (> 150 mg/dl).

Outro exemplo da invenção é o uso de qualquer um dos compostos descritos aqui na preparação de um medicamento para tratar: (a) hiperlipidemia fase I, (b) hiperlipidemia pré-clínica, (c) hiperlipidemia fase II, (d) hipertensão, (e) CAD (doença da artéria coronária), (f) doença cardíaca coronária, (g) hipertrigliceridemia, (h) para diminuir os níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), (i) para diminuir os níveis séricos elevados de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), (j) para diminuir os níveis séricos de LDL de pequena densidade, (k) para diminuir glicose de plasmática de jejum (FPG)/HbA1c, (l) para reduzir a pressão sanguínea, (m) diabetes tipo II, (n) síndrome X metabólica, (o) dislipidemia, (p) aterosclerose ou (q) obesidade, em um indivíduo que necessita disso.

20 BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

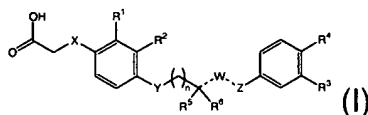
Figura 1 ilustra o padrão de XRD para o sal de L-lisina, não-hidrato do composto de fórmula (Ia), medido como descrito aqui.

Figura 2 ilustra o padrão de XRD para o sal de L-lisina, diidrato, do composto de fórmula (Ia), medido como descrito aqui.

25 Figura 3 ilustra a isoterma de DVS, ciclando a 0-90% de RH, para o sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia), medido como descrito aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um sal de lisina de um composto de fórmula (I)



30

em que X, Y, - - - - W - - - -, Z, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são como definidos

aqui e processos para sua preparação. Os compostos de fórmula (I) são agonistas de PPAR delta, preferivelmente agonistas seletivos de PPAR delta.

Os sais da presente invenção são úteis como agentes redutores de lipídios, agentes redutores de pressão sanguínea, e/ou agentes úteis para tratar, prevenir ou inibir a progressão de uma condição mediada diretamente ou indiretamente por PPAR delta, incluindo, mas não limitado a, diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerose, e obesidade.

10 Como usado aqui, condições diretamente ou indiretamente "**mediadas por PPAR delta**" incluem, mas não são limitadas a, diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerose, e obesidade.

15 Como usado aqui, "**dislipidemia**" inclui hipertrigliceridemia, e hiperlipidemia mista. Por exemplo, dislipidemia (incluindo hiperlipidemia) pode ser uma ou mais das seguintes condições: HDL baixo (< 35 ou 40 mg/dl), triglicerídeos altos (> 200 mg/dl), e LDL alto (> 150 mg/dl).

O termo "**indivíduo**", como usado aqui, refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, o mais preferivelmente um ser humano, que foi o objeto de tratamento, observação ou experimento.

O termo "**quantidade terapeuticamente eficaz**", como usado aqui, significa a quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que faz surgir a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano que sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico, ou outro clínico que inclui alívio, prevenção, tratamento, ou retardo do início da progressão dos sintomas da doença ou distúrbio que está sendo tratada.

Como usado aqui, o termo "**composição**" pretende abranger um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulta, diretamente ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

Para fins terapêuticos, o termo "**quantidade juntamente eficaz**" como usado, significa aquela quantidade de cada composto ativo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que faz surgir uma resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou humano ou está sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratada. Para fins profiláticos (isto é, inibir o início ou progressão de um distúrbio), o termo "**quantidade juntamente eficaz**" refere-se àquela quantidade de cada composto ativo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que trata ou inibe em um indivíduo o início ou progressão de um distúrbio como está sendo buscado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Dessa forma, a presente invenção fornece combinações de dois ou mais fármacos em que, por exemplo, (a) cada fármaco é administrado em uma quantidade independentemente terapeuticamente ou profilaticamente eficaz; (b) pelo menos um fármaco na combinação é administrado em uma quantidade que é subterapêutica ou subprofilática se administrado sozinho, mas é terapêutica ou profilática quando administrado em combinação com o segundo fármaco ou fármacos adicionais de acordo com a invenção; ou (c) os dois (ou mais) fármacos são administrados em uma quantidade que é subterapêutica ou subprofilática se administrados sozinhos, mas é terapêutica ou profilática quando administrados juntos.

O termo "**halogênio**" ou "**halo**" deve incluir iodo, bromo, cloro e flúor.

A menos que observado de outra maneira, como usado aqui e quer usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, "**alquila**" e "**alcóxi**" incluem cadeias lineares e ramificadas que tem 1 a 8 átomos de carbono, tais como C₁₋₆, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, ou qualquer outra variação, e a menos que observado de outra maneira, incluem tanto porções substituídas como não substituídas. Por exemplo, radicais C₁₋₆alquila incluem metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *sec*-butila, *t*-butila, *n*-pentila, 3-(2-metil)butila, 2-pentila, 2-metilbutila, neopentila, *n*-hexila, 2-hexila e 2-metilpentila. Radicais alcóxi são formados a partir dos grupos alquila de ca-

deia linear ou ramificada descritos anteriormente.

"Alquila" e "alcóxi" incluem porções não substituídas ou substituídas com uma ou mais substituições, tal como entre 1 e 5, 1 e 3, ou 2 e 4 substituintes. Os substituintes podem ser os mesmos (diidróxi, dimetila), similares (cloro, flúor), ou diferentes (clorobenzila- ou aminometila-substituídas). Exemplos de alquila substituída incluem haloalquila (tal como fluorometila, clorometila, difluorometila, perclorometila, 2-bromoetila, trifluorometila, e 3-iodociclopentila), hidroxialquila (tal como hidroximetila, hidroxietila, 2-hidroxipropila), aminoalquila (tal como aminometila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, e 2-aminopropila), alcoxialquila, nitroalquila, alquilalquila, cianoalquila, fenilalquila, heteroarilalquila, heterociclilalquila, fenoxialquila, heteroariloxialquila (tal como 2-piridiloxialquila), heterociclilóxi-alquila (tal como 2-tetraidropiranóxi-alquila), tioalquilalquila (tal como MeS-alquila), tiofenilalquila (tal como phS-alquila), carboxialquila, e assim em diante. Um grupo di(C₁₋₃ alquil)amino inclui grupos alquila selecionados independentemente, para formar, por exemplo, metilpropilamino e isopropilmetilamino, além de grupos dialquilamino que tem dois ou mais do mesmo grupo alquila tal como dimetilamino ou dietilamino.

O termo "**alquenila**" inclui radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada opcionalmente substituídos, como acima, com pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono (sp²). Alquenilas incluem etenila (ou vinila), prop-1-enila, prop-2-enila (ou alila), isopropenila (ou 1-metilvinila), but-1-enila, but-2-enila, butadienilas, pentenilas, hexa-2,4-dienila, e assim por diante. Radicais de hidrocarboneto que têm uma mistura de ligações duplas e ligações triplas, tal como 2-penten-4-inila, são agrupadas aqui como alquinilas. Alquenila inclui cicloalquenila. Formas *cis* e *trans* ou (E) e (Z) estão incluídas na invenção. "Alquenila" pode ser substituída com uma ou mais substituições incluindo, mas não limitadas a, cianoalquenila, e tioalquenila.

O termo "**alquinila**" inclui radicais de hidrocarboneto de cadeia linear e ramificada opcionalmente substituídos como acima com pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono (sp). Alquinilas incluem etinilas, propinilas, butinilas, e pentenilas. Radicais de hidrocarboneto que têm uma mistura

de ligações duplas e ligações triplas, tal como 2-penten-4-inila, são agrupados como alquinilas aqui. Alquinila não inclui cicloalquinila.

O termo "**Ac**" como usado aqui, quer usado sozinho ou como parte de um grupo substituinte, significa acetila ($\text{CH}_3\text{CO—}$).

5 Os termos "**arila**" ou "**Ar**" como usados aqui referem-se a um sistema de anel de hidrocarboneto aromático não substituído ou substituído tal como fenila e naftila. Quando o grupo Ar ou arila é substituído, ele pode ter um a três substituintes que são independentemente selecionados a partir de $\text{C}_1\text{--C}_8$ alquila, $\text{C}_1\text{--C}_8$ alcóxi, $\text{C}_1\text{--C}_8$ alquila fluorado (por exemplo, trifluorometila), $\text{C}_1\text{--C}_8$ alcóxi fluorado (por exemplo, trifluorometóxi), halogênio, ciano, $\text{C}_1\text{--C}_8$ alquilcarbonila tal como acetila, carboxila, hidróxi, amino, nitro, $\text{C}_1\text{--C}_4$ alquilamino (isto é, $\text{—NH—C}_1\text{--C}_4$ alquila), $\text{C}_1\text{--C}_4$ dialquilamino (isto é, $\text{—N—[C}_1\text{--C}_4$ alquila] $_2$ em que os grupos alquila podem ser os mesmos ou diferentes), ou fenila não substituída, mono-, di- ou trissubstituído em que os substituintes
10 na fenila são independentemente selecionados a partir de $\text{C}_1\text{--C}_8$ alquila, $\text{C}_1\text{--C}_8$ alcóxi, $\text{C}_1\text{--C}_8$ alquila fluorada, $\text{C}_1\text{--C}_8$ alcóxi fluorado, halogênio, ciano, acetila, carboxila, hidróxi, amino, nitro, alquilamino, dialquilamino ou heteroarila de cinco ou seis membros que tem 1-3 heteroátomos selecionados a partir de N, O e S.

20 O termo "**heteroarila**" como usado aqui representa um sistema de anel aromático, monocíclico ou bicíclico, de cinco ou seis membros, estável, não substituído ou substituído, que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos selecionados a partir de N, O e S. O grupo heteroarila pode ser ligado a qualquer heteroátomo que resulte na criação de uma
25 estrutura estável. Exemplos de grupos heteroarila incluem, mas não são limitados a, benzimidazolila, benzisoxazolila, benzofuranila, benzopirazolila, benzotiadiazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzotriazolila, benzoxazolila, furanila, furazanila, furila, imidazolila, indazolila, indolizina, indolinila, indolila, isobenzofuranila, isoindolila, isotiazolila, isoxazolila, oxazolila, purinila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, quinolinila,
30 quinolila, tiadiazolila, tiazolila, tiophenila, ou triazolila. Quando o grupo heteroarila é substituído, o grupo heteroarila pode ter um a três substituintes, in-

cluindo, mas não limitado a, C₁-C₈ alquila, halogênio, e arila.

O termo "**heterociclila**" inclui anéis não aromáticos opcionalmente substituídos que têm átomos de carbono e pelo menos um heteroátomo (O, S, N) ou porção de heteroátomo (SO₂, CO, CONH, COO) no anel.

- 5 Uma heterociclila pode ser saturada, parcialmente saturada, não aromática ou fundida. Exemplos de heterociclila incluem ciclohexilimino, imdazolidinila, imidazolinila, morfolinila, piperazinila, piperidila, piridila, piranila, pirazolidinila, pirazolinila, pirrolidinila, pirrolinila, e tienila.

- 10 A menos que indicado de outra maneira, heteroarila e heterociclila podem ter uma valência que a conecta ao resto da molécula através de um átomo de carbono, tal como 3-furila ou 2-imidazolila, ou através de um heteroátomo, tal como N-piperidila ou 1-pirazolila. Preferivelmente, uma heterociclila monocíclica tem entre 5 e 7 átomos de anel, ou entre 5 e 6 átomos de anel; pode haver entre 1 e 5 heteroátomos ou porções de heteroátomo no anel, e preferivelmente entre 1 e 3, ou entre 1 e 2 heteroátomos ou porções de heteroátomo.

- 20 Heterociclila e heteroarila também incluem anéis fundidos, por exemplo anéis bicíclicos, tais como aqueles opcionalmente fundidos com um anel aromático de cinco ou seis membros, carbocíclico ou heterocíclico, opcionalmente substituído. Por exemplo, "heteroarila" inclui um anel heteroaromático de seis membros opcionalmente substituído que contém 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio fundidos com um anel aromático carbocíclico ou heterocíclico de cinco ou seis membros opcionalmente substituído. O dito anel aromático heterocíclico de cinco ou seis membros fundido com o dito anel aromático de cinco ou seis membros pode conter 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio onde ele é um anel de seis membros, ou 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre onde ele é um anel de cinco membros.

- 30 É pretendido que a definição de qualquer substituinte ou variável em uma localização particular em uma molécula seja independente de suas definições em qualquer outro lugar naquela molécula. Entende-se que substituintes e padrões de substituição nos compostos dessa invenção podem ser se-

lecionados por um versado na técnica para fornecer compostos que são estáveis quimicamente e que podem ser facilmente sintetizados por procedimentos conhecidos na técnica assim como aqueles métodos descritos aqui.

Onde porções químicas são combinadas, tal como em etoximetila ou feniletila, o termo é descrito da periferia para o ponto de ligação do resto da molécula. Por exemplo, etoximetila é $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ e feniletila é um grupo fenila ligado por $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ao resto da molécula (e não um grupo fenila ligado à molécula com um grupo CH_3CH_2 como um substituinte na fenila). Onde são usados parênteses, eles indicam uma substituição periférica.

Para fornecer uma descrição mais concisa, algumas das expressões quantitativas dadas aqui não são qualificadas com o termo "**cerca de**". Entende-se que quer o termo "cerca de" seja usado explicitamente ou não, cada quantidade dada aqui pretende referir-se ao valor real dado, e também pretende referir-se a aproximação de tal valor dado que poderia ser inferido de forma lógica com base no que é normalmente versado na técnica, incluindo aproximações devidas a condições experimentais e/ou de medida para tal valor dado.

Como usado aqui, a menos que observado de outra maneira, o termo "**solvente aprótico**" deve significar qualquer solvente que não produz um próton. Exemplos adequados incluem, mas não são limitados a DMF, dioxano, THF, acetonitrila, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, e similares.

Onde os compostos de acordo com essa invenção têm pelo menos um **centro quiral**, eles podem conseqüentemente existir como enantiômeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, eles podem adicionalmente existir como diastereômeros. Deve ser entendido que todos os tais isômeros e misturas desses estão abrangidos dentro do escopo da presente invenção. Preferivelmente, quando o composto está presente como um enantiômero, o enantiômero está presente em um excesso enantiomérico de mais do que ou igual a cerca de 80%, mais preferivelmente em um excesso enantiomérico de mais do que ou igual a cerca de 90%, ainda mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico de mais do que ou i-

gual a cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso enantiomérico de mais do que ou igual a cerca de 98%, o mais preferivelmente, em um excesso enantiomérico de mais do que ou igual a cerca de 99%. De forma semelhante, onde o composto está presente como um diastereômero, o diastereômero está presente em um excesso diastereomérico de mais do que ou igual a cerca de 80%, mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico de mais do que ou igual a cerca de 90%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereomérico de mais do que ou igual a cerca de 95%, mais preferivelmente ainda, em um excesso diastereomérico de mais do que ou igual a cerca de 98%, o mais preferivelmente, em um excesso diastereomérico de mais do que ou igual e cerca de 99%.

Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos da presente invenção podem existir como polimorfos e como tais são pretendidas por estar incluídas na presente invenção. Além disso, alguns dos compostos da presente invenção podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos também são pretendidos estar abrangidos dentro do escopo dessa invenção.

Um versado na técnica reconhecerá que quando uma etapa de reação da presente invenção pode ser realizada em uma variedade de solventes ou sistemas de solvente, a dita etapa de reação também pode realizada em uma mistura de solventes ou sistemas de solvente adequados.

~~Onde os processos para a preparação dos compostos de acordo com a invenção dão origem a uma mistura de estereoisômeros, esses isômeros podem ser separados por técnicas convencionais tal como cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racêmica, ou enantiômeros individuais podem ser preparados tanto por síntese enantioespecífica como por resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus enantiômeros componentes por técnicas padrão, tal como a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico e/ou ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por cristalização fracionada e regeneração da base livre. Os compostos também podem resolvidos por formação de éste-~~

res ou amidas diastereoméricas, seguido por separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Alternativamente, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna de HPLC quiral.

5 Durante qualquer um dos processos para a preparação dos compostos da presente invenção, pode ser necessário e/ou desejável proteger grupos sensíveis ou reativos em qualquer uma das moléculas de interesse. Isso pode ser obtido por meio de grupos protetores convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

15 Como usado aqui, a abreviação "KF" deve significar a porcentagem em peso de água em um produto, como determinado pelo teste de Karl Fischer.

A presente invenção refere-se a sais de lisina do composto de fórmula (I), como definidos aqui. Os sais de lisina do composto de fórmula (I) podem ser preparados por reagir um composto adequadamente substituído de fórmula (I) com lisina, preferivelmente L-lisina ou D-lisina, mais preferivelmente L-lisina; em uma mistura de um solvente orgânico tal como metanol, etanol, isopropanol, tetraidrofurano (THF), metil-t-butil éter (MTBE), éter dietílico, combinações desses e similares; e água; preferivelmente uma mistura de C₁₋₄ álcool e água; para produzir o sal de lisina correspondente do composto de fórmula (I). Preferivelmente, o composto de fórmula (I) é pelo menos parcialmente solúvel na mistura de solvente orgânico e água.

25 Preferivelmente, o composto de fórmula (I), a lisina e a mistura de solvente orgânico e água são aquecidos para dissolver o composto de fórmula (I); mais preferivelmente, o composto de fórmula (I), a lisina e a mistura de solvente orgânico e água são aquecidas até refluxo e então resfriados para precipitar o sal de lisina correspondente do composto de fórmula (I).

30 Alternativamente, o sal de lisina do composto de fórmula (I) pode ser isolado por evaporação do solvente da reação - isto é, a mistura de sol-

vente orgânico e água.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia). Em outra modalidade, o sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia) é um não-hidrato ou diidrato.

5 O sal L-lisina do composto de fórmula (Ia) pode ser preparado por reagir o composto de fórmula (Ia) com L-lisina; em uma mistura de um ou mais solventes orgânicos e água, preferivelmente em uma mistura que compreende C_{1-4} álcool e água, mais preferivelmente em uma mistura que compreende metanol e água; mais preferivelmente em uma mistura que
10 compreende metanol e água na qual a água esta presente em uma quantidade de mais do que ou igual a cerca de 2 equivalentes molares, mais preferivelmente, em uma mistura que compreende metanol e água em que a água está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes molares;

15 onde o composto de fórmula (Ia), a L-lisina e a mistura que compreende solvente(s) orgânico(s) e água são aquecidos para dissolver o composto de fórmula (Ia), preferivelmente, o composto de fórmula (Ia), a lisina e a mistura que compreende solvente(s) orgânico(s) e água são aquecidos até refluxo e então resfriados para precipitar o sal de L-lisina correspondente do
20 composto de fórmula (Ia), como um diidrato.

O sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia) pode ser preparado por reagir o composto de fórmula (Ia) com L-lisina, em uma mistura de um ou mais solventes orgânicos e água, preferivelmente em uma mistura que compreende C_{1-4} álcool e água, mais preferivelmente em uma mistura
25 que compreende metanol e água, mais preferivelmente em uma mistura que compreende metanol e água na qual a água está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 2 equivalentes molares, mais preferivelmente, em uma mistura que compreende metanol e água em que a água está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes molares;
30

mais preferivelmente em uma mistura que compreende etanol, isopropanol, metanol, e água;

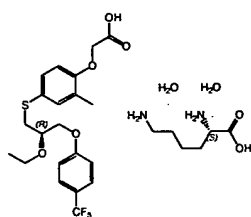
mais preferivelmente em uma mistura que compreende C₁₋₄ álcool, água, e acetato de etila, mais preferivelmente em uma mistura de metanol, água e acetato de etila, mais preferivelmente em uma mistura de metanol, água e acetato de etila, em que a proporção de metanol:água:acetato de etila está na faixa de cerca de 20:1:5 a cerca de 20:1:30; mais preferivelmente, em uma mistura de metanol, água e acetato de etila, em que a proporção de metanol:água:acetato de etila é de cerca de 20:1:20;

em que o composto de fórmula (Ia), a L-lisina e a mistura que compreende solvente(s) orgânico(s) e água são aquecidos para dissolver o composto de fórmula (Ia), preferivelmente, o composto de fórmula (Ia), a lisina e a mistura que compreende solvente(s) orgânico(s) e água são aquecidos até refluxo e então resfriados para precipitar o sal de L-lisina correspondente do composto de fórmula (Ia), como um não-hidrato.

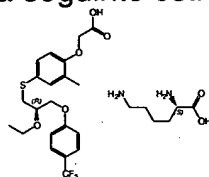
O sal de lisina não-hidrato do composto de fórmula (Ia) pode ser preparado a partir do sal de lisina diidrato correspondente do composto de fórmula (Ia) por secar o sal de L-lisina diidrato do composto de fórmula (Ia) sob calor e/ou vácuo, preferivelmente sob calor e vácuo para retirar a água. O sal de L-lisina diidrato do composto de fórmula (Ia) pode ser preparado a partir do sal de L-lisina não-hidrato correspondente do composto de fórmula (Ia) por submeter o sal de L-lisina não-hidrato do composto de fórmula (Ia) a mais do que ou igual a cerca de 30% de RH (% de umidade relativa), preferivelmente entre cerca de 30% de RH e cerca de 80% de RH.

Em uma modalidade, o sal de L-lisina do composto de fórmula de fórmula (Ia) é cristalino. Em outra modalidade, o sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia) é um não-hidrato ou um diidrato, preferivelmente um diidrato, como medido por Karl-Fischer. Preferivelmente, o sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia) é cristalino e diidrato.

O sal de L-lisina, cristalino, diidrato do composto de fórmula (Ia) pode ser representado pela seguinte estrutura química:



O sal de L-lisina cristalino, não-hidrato do composto de fórmula (Ia) pode ser representado pela seguinte estrutura química:



- 5 Os padrões de difração de raio x listados aqui foram medidos usando um detector X-Celerator. A amostra foi corrida em um suporte de raio X convencional. A amostra foi escaneada de 3 a 35°2θ com um tamanho de etapa de 0,0165°2θ e um tempo por etapa de 10,16 segundos. A velocidade de escaneamento eficaz foi 0,2067°/s. A voltagem do instrumento e os ajustes de corrente foram 45 kV e 40 mA.

O sal de L-lisina não-hidrato cristalino do composto de fórmula (Ia), pode ser caracterizado por seu padrão de difração de raio X, que compreende os picos listados na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1: Sal de L-lisina, não-hidrato

15

Posição [°2θ]	Espaçamento-d [Å]	Intensidade 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

Preferivelmente, o sal de L-lisina cristalino não-hidrato do composto de fórmula (Ia) é caracterizado por seu padrão de XRD que compre-

ende picos que têm uma intensidade maior do que ou igual a cerca de 25%, conforme listado na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Sal de L-lisina, não-hidrato

Posição [$^{\circ}2\theta$]	Espaçamento-d [Å]	Intensidade 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

5

O sal de L-lisina cristalino diidrato do composto de fórmula (Ia), pode ser caracterizado por seu padrão de difração de raio X, que compreende os picos listados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Sal de L-lisina, diidrato

Posição [$^{\circ}2\theta$]	Espaçamento-d [Å]	Intensidade 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
20,643	4,3028	26,91
21,276	4,1762	13,07
21,989	4,0423	33,52
22,693	3,9185	17,96
23,187	3,8361	32,42
23,931	3,7186	24,24
24,084	3,6953	18,48
25,642	3,4741	10,03
26,462	3,3683	12,05
27,973	3,1897	11,23

10

Preferivelmente, o sal de L-lisina cristalino diidrato do composto de fórmula (Ia) é caracterizado por seu padrão de XRD que compreende picos que têm uma intensidade relativa maior do que ou igual a cerca de 25%,

conforme listado na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4: Sal de L-lisina, diidrato

Posição [$^{\circ}2\theta$]	Espaçamento-d [$\text{\AA}$]	Intensidade Relativa [%]
9,255	9,5558	100,00
18,799	4,7205	35,27
19,102	4,6462	45,78
20,643	4,3028	26,91
21,989	4,0423	33,52
23,187	3,8361	32,42

- Em uma modalidade, o sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia) é caracterizado pelas posições de pico (em $^{\circ}2\theta$) no seu espectro de XRD para picos com uma intensidade relativa de mais do que cerca de 10%, preferivelmente com uma intensidade relativa maior do que cerca de 25%.

- Os valores de Karl-Fischer foram medidos para amostras representativas dos sais de L-lisina diidrato e não-hidrato do composto de fórmula (Ia) com resultados listados abaixo:

Forma	% KF
Não-hidrato (Batelada N1)	2,13%
Diidrato (Batelada D1)	5,4%
Diidrato (Batelada D2)	5,74%

- O sal de L-lisina, não-hidrato do composto de fórmula (Ia) foi submetido a condições de umidade cíclicas, com resultados mostrados na Figura 3. Mais especificamente, a amostra foi analisada através de um ciclo completo no modo de etapa a 25°C , de 0-90% de RH (umidade relativa) em 10% de incrementos de RH. As condições de equilíbrio ajustadas foram as seguintes: dm/dt de 0,0007; janela de dm/dt de 5 mins; estágios mínimo e máximo de 15 e 360 minutos. O dado foi coletado em intervalos de 1 minuto. Nitrogênio foi usado como o gás transportador.

- Os resultados desse experimento indicaram que o sal de L-lisina não hidratado do composto de fórmula (Ia) converte-se reversivelmente para a forma de diidrato correspondente por absorver água. A forma de diidrato foi determinada ser estável entre cerca de 30% de RH e cerca de 80% de RH.

- A solubilidade de amostras representativas do composto de fórmula (Ia) e de um sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia) em água desti-

lada foi medida de acordo com métodos conhecidos, com resultados conforme listados na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Solubilidade em água destilada

Composto de fórmula (Ia) (ácido livre)	<0,002 mg/mL a pH 2.0 ~1,0 mg/mL a pH 7.4 pK _a = 3,63
Sal de L-lisina do composto de fórmula (Ia)	230 mg/mL a pH 7.81

5 Os sais da presente invenção são agonistas de PPAR delta e, portanto são úteis no tratamento ou inibição da progressão de condições mediadas por PPAR delta, tais como diabetes, doenças cardiovasculares, Síndrome X Metabólica, hipercolesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, dislipidemia, aterosclerose, obesidade, e complica-
10 ções desses. Por exemplo, complicações de diabetes incluem tais condições como neuropatia, nefropatia, e retinopatia.

A presente invenção ainda compreende composições farmacêuticas que contêm um ou mais dos sais de L-lisina dos compostos de fórmula (I) com um veículo farmacêuticamente aceitável. Composições farmacêuti-
15 cas que contêm um ou mais dos compostos da invenção descritos aqui como o ingrediente ativo podem ser preparadas por misturar intimamente o composto ou compostos com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode ter uma variedade de formas dependendo da via desejada de administração (por e-
20 xemplo, oral, parenteral). Dessa forma, para preparações orais líquidas tais como suspensões, elixires e soluções, veículos adequados e aditivos incluem água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes flavorizantes, conservantes, estabilizadores, agentes corantes, e similares; para preparações orais sólidas, tais como pós, cápsulas e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem,
25 amidos, açúcares, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Preparações orais sólidas também podem ser revestidas com substâncias tais como açúcares ou ter revestimento entérico a fim de modular o sítio principal de absorção. Para administração parenteral, o veículo consistirá geralmente em água estéril e outros ingredi-
30 entes podem ser adicionados para aumentar a solubilidade ou conservação.

Suspensões ou soluções injetáveis também podem ser preparadas utilizando veículos aquosos junto com aditivos apropriados.

Para preparar as composições farmacêuticas dessa invenção, um ou mais compostos da presente invenção como o ingrediente ativo são

5 misturados intimamente com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais, cujo veículo pode ter uma grande variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral tal como intramuscular. Ao preparar as composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos

10 meios farmacêuticos convencionais pode ser empregado. Dessa forma, para preparações líquidas, tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes, e similares; para preparações orais sólidas tais como, por exemplo, pós, cápsulas, pílulas,

15 cápsulas de gel e comprimidos, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes granulantes, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares. Por causa da sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam as formas de unidade de dosagem oral mais vantajosas, nas quais veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos com

20 açúcar ou com revestimento entérico por técnicas padronizadas. Para parenterais, o veículo compreenderá geralmente água estéril, até outros ingredientes, por exemplo, para fins tais como auxiliar na solubilidade ou para conservação, podem ser incluídos. Suspensões injetáveis também podem ser pre-

25 paradas, em cujo caso veículos líquidos apropriados, agentes de suspensão, e similares podem ser empregados. As composições farmacêuticas aqui contidas conterão, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá cheia, e similares, uma quantidade do ingrediente ativo necessária para liberar uma dose eficaz conforme descrito acima. As composições farmacêuticas aqui contidas conterão, por unidade de

30 dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá cheia e similares, 0,01-1000 mg, preferivelmente de cerca de 1-1000

mg, mais preferivelmente de cerca de 10-500 mg e podem ser dados em uma dosagem de cerca de 0,001-20,0 mg/kg/dia, preferivelmente de cerca de 0,001-5,0 mg/kg/dia, mais preferivelmente de cerca de 0,01-0,5 mg/kg/dia. As dosagens, entretanto, podem ser mudadas dependendo da
5 necessidade dos pacientes, da severidade da condição sendo tratada e do composto sendo empregado. O uso de administração diária ou dosagem pós-periódica pode ser empregado.

Preferivelmente essas composições estão em formas de dosagem unitária de tais comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções
10 ou suspensões parenterais, aerossol medido ou sprays líquidos, gotas, ampolas, aparelhos auto-injetores ou supositórios; para administração oral, parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação. Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para administração semanal ou mensal; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para
15 fornecer uma preparação de depósito para injeção intramuscular. Para preparar composições sólidas tais como comprimidos, o ingrediente ativo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo, ingredientes de preparar comprimidos convencionais tais como amido de milho, lactose, sacarose, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, ou
20 gomas, e outros diluentes farmacêuticos, por exemplo, água, para formar uma composição de pré-formulação sólida contendo uma mistura homogênea de um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável desse. Quando refere-se a essas composições de pré-formulação como homogêneas, isso significa que o ingrediente ativo está disperso igualmente por
25 toda a composição para que a composição possa ser facilmente subdividida em formas de dosagem igualmente eficazes tais como comprimidos, pílulas e cápsulas. A composição de pré-formulação sólida é então subdividida em formas de dosagem unitária do tipo descrito acima contendo de 0,01 a cerca
30 de 1000 mg do ingrediente ativo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas da nova composição podem ser revestidos ou compostos de outra maneira para fornecer uma forma de dosagem que fornece a vantagem de ação

prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílula pode compreender um componente de dosagem interna e um componente de dosagem externa, o último estando na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica que serve para resistir a desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou tenha sua liberação retardada. Vários materiais podem ser usados para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo vários ácidos poliméricos com tais materiais como goma-laca, álcool cetílico, e acetato de celulose.

As formas líquidas nas quais as novas composições da presente invenção podem ser incorporadas para administração oral ou por injeção incluem, soluções aquosas, xaropes adequadamente flavorizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões flavorizadas com óleos comestíveis tais como óleo de semente de algodão, óleo gergelim, ou óleo de amendoim, assim como elixires, e veículos farmacêuticos similares. Agentes dispersantes ou de suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas naturais e sintéticas tais como tragacanto, acácia, alginato, dextran, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, polivinil-pirrolidona ou gelatina.

O método de tratar distúrbios mediados por PPAR delta descrito na presente invenção também pode ser realizado usando uma composição farmacêutica que compreende qualquer um dos compostos definidos aqui e um veículo farmacêuticamente aceitável. A composição farmacêutica pode conter entre cerca de 0,01 mg e 1000 mg, preferivelmente cerca de 0,1 a 500 mg, mais preferivelmente cerca de 10 a 500 mg do composto, e pode ser constituída em qualquer forma adequada para o modo de administração selecionado. Veículos incluem excipientes farmacêuticos necessários e inertes, incluindo, mas não limitados a aglutinantes, agentes de suspensão, lubrificantes, flavorizantes, adoçantes, conservantes, corantes, e revestimentos. Composições adequadas para administração oral incluem formas sólidas tais como pílulas, comprimidos, cápsulas (cada uma incluindo formulações de liberação imediata, liberação programada e liberação sustentada), grânulos e pós, e formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, e-

mulções e suspensões. Formas úteis para administração parenteral incluem soluções estéreis, emulsões, e suspensões.

Vantajosamente, compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes diariamente. Além disso, compostos para a presente invenção podem ser administrados na forma intranasal através de uso tópico de veículos intranasais adequados, ou através de emplastos de pele transdérmicos bem-conhecidos daqueles versados na técnica. Para ser administrada na forma de sistema de liberação transdérmica, a administração da dosagem, será, logicamente, contínua ao invés de intermitente por todo o regime de dosagem.

Por exemplo, para administração oral na forma de comprimido ou cápsula, o componente ativo do fármaco pode ser combinado com um veículo inerte oral, atóxico farmacologicamente aceitável, tal como etanol, glicerol, água e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, aglutinantes adequados; lubrificantes, agentes desintegrantes e agentes corantes também podem ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem sem limitação, amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose, ou beta-lactose, adoçantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto, e oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato sódio, cloreto de sódio, e similares. Desintegrantes incluem, sem limitação, amido, metil-celulose, ágar, bentonita, goma-xantana e similares.

As formas líquidas em agentes de suspensão ou dispersão adequadamente flavorizados, tais como as gomas sintéticas e naturais, por exemplo, tragacanto, acácia, metil-celulose e similares. Para administração parenteral, suspensões e soluções estéreis são desejadas. Preparações isotônicas que geralmente contêm conservantes adequados são empregadas quando administração intravenosa é desejada.

Compostos dessa invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições anteriores e de acordo com regimes de dosagem estabelecidos na técnica sempre que o tratamento de distúrbios mediados por PPAR delta for necessário.

A dosagem diária dos produtos pode ser alterada por uma ampla faixa 0,01 a 1.000 mg por humano adulto por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de comprimidos contendo 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 e 500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem para o paciente a ser tratado. Uma quantidade eficaz do fármaco é geralmente fornecida em um nível de dosagem de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 5 mg/kg de peso corporal por dia, preferivelmente, a faixa é de cerca de 0,01 a cerca de 0,5 mg/kg de peso corporal por dia. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia.

Dosagens ótimas a ser administradas podem ser facilmente determinadas por aqueles versados na técnica, e variarão com o composto particular usado, o modo de administração, a força da preparação, o modo de administração, e o avanço da condição de doença. Além disso, fatores associados com o paciente em particular sendo tratado, incluindo a idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar as dosagens.

Os sais da presente invenção podem ainda ser usados em combinação com outros agentes farmaceuticamente ativos tais como aqueles descritos aqui. Esses agentes incluem agentes antidiabéticos, agentes redutores de lipídios, e agentes redutores de pressão sanguínea tais como fármacos de estatina, e os fibratos e similares.

Métodos são conhecidos na técnica para determinar as doses eficazes para fins terapêuticos e profiláticos para as composições farmacêuticas descritas ou as combinações de fármacos descritas, se formuladas ou não na mesma composição. Para fins terapêuticos, o termo "**quantidade juntamente eficaz**" como usado aqui, significa que a quantidade de cada composto ativo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que faz surgir a resposta biológica ou medicinal em um sistema de tecido, animal ou ser humano que está sendo buscada por um pesquisador ou outro clínico, que inclui o alívio dos sintomas da doença ou distúrbio sendo tratada. Para fins profiláticos (isto é, inibição do início ou progressão de um distúrbio), o

termo "**quantidade juntamente eficaz**" refere-se àquela quantidade de cada composto ativo ou agente farmacêutico, sozinho ou em combinação, que trata ou inibe em um indivíduo o início ou progressão de um distúrbio como buscado por um pesquisador, veterinário, médico, ou outro clínico. Dessa

5 forma, a presente invenção fornece combinações de dois ou mais fármacos em que, por exemplo, (a) cada fármaco é administrado em uma quantidade independentemente terapeuticamente ou profilaticamente eficaz; (b) pelo menos um fármaco na combinação é administrado em uma quantidade que é subterapêutica ou subprofilática se administrado sozinho, mas é terapêutica

10 ca ou profilática quando administrado em combinação com o segundo fármaco ou fármacos adicionais de acordo com a invenção; ou (c) os dois (ou mais) fármacos são administrados em uma quantidade que é subterapêutica ou subprofilática se administrados sozinhos, mas são terapêuticas ou profiláticas quando administrados juntos.

15 Agentes antidiabéticos incluem sensibilizadores à insulina de tiazolidinadiona e não-tiazolidinadiona, que diminuem a resistência periférica à insulina por aumentar os efeitos da insulina nos órgãos e tecidos alvo.

Alguns dos seguintes agentes são conhecidos por se ligar e ativar o receptor nuclear receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo gama

20 (PPAR γ) que aumenta a transcrição de genes responsivos à insulina específicos. Exemplos de agonistas de PPAR-gama são tiazolidinadonas tais como:

— (1) ~~rosiglitazona~~ (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino) etóxi)fenil)metil)-, (Z)-2-butenodioato (1:1) ou 5-((4-(2-(metil-2-piridinilamino)etóxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conhecido como AVANDIA;

25 também conhecido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, ou maleato de rosiglitazona);

(2) pioglitazona (2,4-tiazolidinadiona, 5-((4-(2-(5-etil-2-piridinil)etóxi) fenil)metil)-, monoclórato, (+ -) – ou 5-((4-(2-(5-etil-2-piridil)etóxi) fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conhecido como ACTOS, ZACTOS, ou

30 GLUSTIN; também conhecido como AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, cloridrato de pioglitazona (USAN));

(3) troglitazona (5-((4-((3,4-diidro-6-hidróxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-

1- benzopiran-2-il)metóxi)fenil)metil)-2,4-tiazolidinadiona, conhecido como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, ou PRELAY; também conhecida como CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

- (4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metóxi]-2-naftalenil]metil]-
 5 2,4-tiazolidinadiona ou 5-((6-((2-fluorofenil) metóxi)-2-naftalenil)metil-2,4-tiazolidinadiona ou 5-(6-(2-fluorobenzilóxi) naftalen-2-ilmetil)tiazolidina -2,4-diona, também conhecida como MCC-555 ou neoglitazona); e

(5) 5-BTSD.

- Adicionalmente, as não-tiazolidinadionas que agem como agentes sensibilizadores à insulina incluem, mas não são limitados a:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, ou 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-metóxi-N-(4- (tri-
 15 fluorometil)benzil)benzamida ou 5-((2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil)- 2-metóxi-N-((4-(trifluorometil) fenil)metil)benzamida); e

(3) Farglitazar (L-tirosina, N-(2-benzoilfenil)-o-(2-(5-metil-2-fenil-4- oxazolil)etil) – ou N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil) etil)-L-tirosina, ou GW2570 ou GI-262570).

- 20 Outros agentes também foram mostrados ter atividade moduladora de PPAR, tal como atividade agonista de PPAR gama, SPPAR gama, ~~e/ou PPAR delta/gama. Exemplos são listados abaixo:~~

(1) AD 5075;

- (2) R 119702 cloridrato de ((+ -)-5-(4-(5-Metóxi-1H-benzimidazol-
 25 2- ilmetoxi)benzil)tiazolin-2,4-diona, ou CI 1037 ou CS 011);

(3) CLX-0940 (agonista do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo alfa/agonista do receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo gama);

- (4) LR-90 ácido (2,5,5-tris(4-clorofenil)-1,3-dioxano-2-carboxílico,
 30 agonista de PPARdelta/gamma);

(5) Tularik (agonista de PPARgamma);

(6) CLX-0921 (agonista de PPARgamma);

- (7) CGP-52608 (agonista de PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista de PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista de PPAR);
- (10) L-764406 (agonista de PPAR);
- 5 (11) LG-101280 (agonista de PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista de PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista de PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista de PPAR);
- 10 (16) GW 0072 ácido (4-(4-((2S,5S)-5-(2-(bis(fenilmetil)amino)-2-oxoetil)-2-heptil-4-oxo-3-tiazolidinil) butil) benzóico);
- (17) GW 409544 (GW-544 ou GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- 15 (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N-(2-benzoilfenil)-O-(2-(metil-2-piridinilamino)etil)-L- tirosina, conhecido como GW 2331, agonista de PPAR alfa/γ);
- (23) SB 219994 ácido ((S)-4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etóxi)-
- 20 alfa-(2,2,2-trifluoroetóxi)benzenopropanóico ou ácido 3-(4-(2-(N-(2-benzoxazolil)-N-metilamino)etóxi)fenil)-2(S)-(2,2,2-trifluoroetóxi) propiônico ou ácido benzenopropanóico, — 4-(2-(2-benzoxazolilmetilamino)etóxi)-alfa-(2,2,2-trifluoroetóxi)-, (alfaS)-, agonista de PPAR alfa/γ);
- (24) L-796449 (agonista de PPAR alfa/γ);
- 25 (25) Fenofibrato (ácido propanóico, 2-[4- (4-clorobenzoil)fenóxi]-2-metil-, 1-metiletil éster, conhecido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, LIPIDIL MICRO, agonista de PPAR);
- (26) GW-9578 (agonista de PPAR alfa);
- (27) GW-2433 (agonista de PPAR alfa/γ);
- 30 (28) GW-0207 (agonista de PPARγ);
- (29) LG-100641 (agonista de PPARγ);
- (30) LY-300512 (agonista de PPARγ);

(31) NID525-209 (NID-525);

(32) VDO-52 (VDO-52);

(33) LG 100754 (agonista de receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo);

5 (34) LY-510929 (agonista de receptor ativado pelo proliferador de peroxissomo);

(35) bexaroteno ácido (4-(1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetraidro-2-naftalenil)etenil)benzóico, conhecido como TARGRETIN, TARGRETIN, TARGRETIN; também conhecido como LGD 1069, LG 100069,
10 LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); e

(36) GW-1536 (agonista de PPAR alfa/gamma).

(B) Outros agentes sensibilizadores à insulina incluem, mas não são limitados a:

(1) INS-1 (D-quiró inositol ou D-1,2,3,4,5,6-hexaidroxíciclohexano);

15 (2) inibidores de proteína tirosina fosfatase 1B (PTP-1B);

(3) inibidores de glicogênio sintase quinase-3 (GSK3);

(4) agonistas de adrenoceptor beta 3 tal como ZD 2079 cloreto de ((R)-N-(2-(4-(carboximetil)fenóxi)etil)-N-(2-hidróxi-2-fenetil)amônio, também conhecido como ICI D 2079) ou AZ 40140;

20 (5) inibidores de glicogênio fosforilase;

(6) inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase;

~~(7) picolinato crômico, sulfato de vanadila (oxissulfato de vanádio);~~

(8) KP 102 (composto organo-vanádio);

(9) polinicotinato crômico;

25 (10) agonista de canal de potássio NN 414;

(11) YM 268 (5,5'-metilano-bis(1,4-fenilano)bismetilanobis(tiazolidina-2,4-diona);

(12) TS 971;

30 (13) T174 ((+/-)-5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-(2-naftilmetil)benzoxazol);

(14) SDZ PGU 693 ((+)-trans-2(S-((4-clorofenóxi)metil)-7-alfa-(3,4-diclorofenil)tetraidropirrol(2,1-b)oxazol-5(6H)-ona);

- (15) S 15261 éster 2-((2-metóxi-2-(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino) etílico de ácido ((-)-4-(2-((9H-fluoren-9-ilacetil)amino)etil) benzóico);
- (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- 5 (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 (ácido 1-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (20) PNU 106817 (ácido 2-(hidrazinoiminometil)hidrazino)acético;
- (21) NC 2100 (5-((7-(fenilmetóxi)-3-quinolinil)metil)-2,4-tiazolidi-
nadiona;
- 10 (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 diéster dimetílico de ácido (2-(4-(2-(5-metil-2-
15 fenil-4-oxazolil)etóxi)benzil)-malônico);
- (27) Dexlipotam ácido (5(R)-(1,2-ditiolan-3-il)pentanóico, também conhecido como ácido (R)-alfa lipóico ou ácido (R)-tióctico);
- (28) BM 170744 (ácido 2,2-dicloro-12-(p-clorofenil)dodecanóico);
- (29) BM 152054 (5-(4-(2-(5-metil-2-(2-tienil)oxazol-4-il)etóxi) ben-
20 zotien-7-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona);
- (30) BM 131258 (5-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etóxi)benzo-
tien-7-ilmetil)tiazolidina-2,4-diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 ácido (3-(4-(2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etóxi)fenil)-
25 2(S)-(propilamino)propiónico);
- (33) DRF 2189 (5-((4-(2-(1-Indolil)etóxi)fenil)metil)tiazolidina-2,4-
diona);
- (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- 30 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, ou CLX 0901;
- (37) Inibidores de *I*kappaB quinase (IKK B)
- (38) Inibidores de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK)

Estimuladores de p38 MAPK

- (39) Fosfatidil-inositídeo trifosfato
- (40) Inibidores de receptor de reciclagem de insulina
- (41) Moduladores de transportador de glicose
- 5 (42) Antagonistas de TNF- α
- (43) Antagonistas de antígeno de diferenciação de célula plasmática -1 (PC-1)
- (44) Inibidores de proteína de ligação ao lipídio do adipócito (ALBP/aP2)
- 10 (45) Fosfoglicanos
- (46) Galparan;
- (47) Receptron;
- (48) Fator de maturação da célula da ilhota;
- (49) Fator potenciador de insulina (IPF ou fator potenciador de
- 15 insulina -1);
- (50) Somatomedina C acoplada com proteína de ligação (também conhecido como IGF-BP3, IGF-BP3, SomatoKine);
- (51) Diab II (conhecido como V-411) ou Glucanin, produzido por Biotech Holdings Ltd. ou Volque Pharmaceutical;
- 20 (52) Inibidores de glicose-6 fosfatase;
- (53) Proteína de transporte de glicose e ácido graxo;
- ~~(54) Antagonistas de receptor de glicocorticóide; e~~
- (55) Moduladores de glutamina: frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT).
- 25 (C) Biguanidas, que diminuem a produção de glicose no fígado e aumentam a absorção de glicose, exemplos incluem metformina tal como:
 - (1) 1,1-dimetilbiguanida (por exemplo, Metformin – DepoMed, Metformin - Biovail Corporation, ou METFORMIN GR (polímero de retenção gástrica de metformina)); e
 - 30 (2) Cloridrato de metformina (monocloridrato de N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida), também conhecido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, ou GLUCOPHAGE XR.

(D) Inibidores de alfa-glicosidase, que inibem a alfa glicosidase.

Alfa glicosidase converte a frutose em glicose, assim retardando a digestão de carboidratos. Os carboidratos não-digeridos são subseqüentemente degradados no intestino, reduzindo o pico de glicose pós-prandial. Exemplos

5 incluem, mas não são limitados a:

(1) acarbose (D-glicose,O-4,6-dideóxi-4-(((1S-(1alfa, 4alfa, 5beta, 6alfa))-4,5,6-triidróxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il)amino)-alfa-D-glicopiranosil-(1-4)-O-alfa-D-glucopiranosil-(1-4) -, também conhecido como AG-5421, Bay-g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, 10 PRANDASE, GLUMIDA, ou ASCAROSE);

(2) Miglitol (3,4,5-piperidinatriol, 1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) – ou (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil-3,4,5-piperidinatriol, também conhecido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MI- 15 TOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0-4-deóxi-4-((2,3-epóxi-3-hidroximetil-4,5,6-triidro-xiciclohexano-1-il)amino)-alfa-b-glicopiranosil-(1-4)-alfa-D-glicopiranosil-(1-4)-D-glicopiranose);

(4) emiglitate éster etílico de ácido (4-(2-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5- 20 triidróxi-2-(hidroximetil)-1-piperidinil)etóxi)benzóico, também conhecido como BAY o 1248 ou MKC 542);

————— (5) MOR-14 (3,4,5-piperidinatriol, 2-(hidroximetil)-1-metil -, (2R- (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))-, também conhecido como N-metildesoxinojirimi- cina ou N-metilmoranolina); e

25 (6) Voglibose (3,4-dideóxi-4-((2-hidróxi-1-(hidroximetil)etil)ami- no)-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol ou D-epi-Inositol,3,4-dideóxi-4-((2-hidró- xi-1-(hidroximetil)etil)amino)-2-C-(hidroximetil)-, também conhecido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

(E) Insulinas incluem insulinas regulares ou de curta ação, de 30 ação intermediária, e de ação prolongada, insulina não injetável ou inalada, insulina tecido-seletiva, glicofosfoquinina (D-quirositol), análogos de insu- lina tais como moléculas de insulina com diferenças pequenas na seqüência

de aminoácido natural e miméticos de pequena molécula de insulina (miméticos de insulina), e moduladores de endossomo. Exemplos incluem, mas não são limitados a:

- (1) Biota;
- 5 (2) LP 100;
- (3) (SP-5-21)-oxobis(1-pirrolidinacarboditioato-S,S') vanádio,
- (4) insulina aspartato (insulina humana (28B-L-ácido aspártico) ou B28-Asp-insulina, também conhecida como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, ou NOVOLOG);
- 10 (5) insulina detemir (Insulina 29B-(N6-(1-oxotetradecil)-L-lisina)-(1A-21A), (1B-29B) humana – ou NN 304);
- (6) insulina lispro ("insulina 28B-L-lisina-29B-L-prolina humana, ou análogo de insulina humana Lys(B28), Pro(B29), também conhecida como insulina lys-pro, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, ou HU-
- 15 MALOG MIX 50/50);
- (7) Insulina glargina (insulina humana (A21 - glicina, B31 - arginina, B32 - arginina) HOE 901, também conhecida LANTUS, OPTISULIN);
- (8) Suspensão de Zinco Insulina, estendida (Ultralente), também conhecida como HUMULIN U ou ULTRALENTE;
- 20 (9) Suspensão de Insulina Zinco (Lente), uma suspensão de insulina 70% cristalina e 30% amorfa, também conhecida como LENTE ILETIN II, HUMULIN-L, ou NOVOLIN-L;
- (10) HUMULIN 50/50 (50% de insulina isofano e 50% de insulina de injeção);
- 25 (11) HUMULIN 70/30 (70% de insulina isofano NPH e 30% de insulina de injeção), também conhecida como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;
- (12) Suspensão de insulina isofano tais como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;
- 30 (13) Injeção de insulina regular tal como as ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R, ou U-500 Regular (Concentrada);

- (14) ARIAD;
- (15) LY 197535;
- (16) L-783281; e
- (17) TE-17411.

- 5 (F) moduladores de secreção de insulina tais como:
- (1) peptídeo semelhante ao glucagon -1 (GLP-1) e seus miméticos;
 - (2) peptídeo glicose-insulinotrópico (GIP) e seus miméticos;
 - (3) exendina e seus miméticos;
 - (4) inibidores de dipeptil protease (DPP ou DPPIV) tais como
- 10 (4a) DPP-728 ou LAF 237 (2-pirrolidinacarbonitrila,1-(((2-((5-ciano-2-piridinil)amino)etil)amino)acetil), conhecido como NVP-DPP – 728, DPP-728A, LAF – 237);
- (4b) P 3298 ou P32/98 (di-(3N-((2S, 3S)-2-amino-3-metil-pentanoil)-1, 3-tiazolidina) fumarato);
- 15 (4c) TSL 225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico);
- (4d) Valina pirrolidida (valpyr);
- (4e) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos e análogos desses;
- (4f) SDZ 272-070 (1-(L-Valil) pirrolidina);
- 20 (4g) TMC-2A, TMC-2B, ou TMC-2C;
- (4h) nitrilas de dipeptídeo (2-cianopirrolodideos);
- ~~(4i) inibidores de CD26; e~~
- (4j) SDZ 274-444;
- (5) antagonistas de glucagon tal como as AY-279955; e
- 25 (6) agonistas de amilina que incluem, mas não são limitados a, pramlintida (AC-137, Symlin, tripro-amilina ou acetato de pramlintida).

Os sais da presente invenção podem também aumentar a sensibilidade à insulina com pouco ou nenhum aumento no peso corporal diferente do encontrado com o uso de agonistas de PPAR gama existentes. Agentes antidiabéticos orais podem incluir insulina, sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, AGI's, agonistas de PPAR alfa, e agonistas de PPAR gama, e agonistas duplos de PPAR alfa/gama.

30

Os sais da presente invenção também podem aumentar o metabolismo de gordura e/ou lipídio, fornecendo um método para perder peso, perder peso de gordo reduzir o índice de massa corporal, reduzir lipídios (tal como reduzir triglicerídeos), ou tratar obesidade ou a condição de estar com

5 sobrepeso. Exemplos de agentes redutores de lipídio incluem seqüestradores de ácido biliar, derivados de ácido fíbrico, ácido nicotínico, e inibidores de HMGCoA redutase. Exemplos específicos incluem estatinas tais como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL®, LESCOL®, e MEVACOR®, e pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) e formas de liberação prolongada dessa, tal como ADX-159 (lovastatina de liberação prolongada), assim como Colestid, Locolest, Questran, Atromid, Lopid, e Tricor.

10

Exemplos de agentes redutores de pressão sanguínea incluem agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril,

15 Prinivil, Univasc, Vasotec, e Zestril), bloqueadores adrenérgicos (tal como Cardura, Dibenzilina, Hilorel, Hytrin, Minipress, e Minizida) bloqueadores bloqueadores adrenérgicos alfa/beta (tais como Coreg, Normodine, e Trandate), bloqueadores de canal de cálcio (tais como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia,

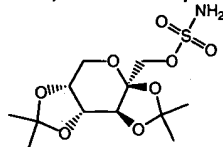
20 Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, e Verelan), diuréticos, antagonistas do receptor de angiotensina II (tais como Atacand, Avapro, Cozaar, e Diovan), bloqueadores adrenérgicos beta (tais como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, e Zebeta), vasodiladores (tais como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil

25 Titradoso, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat, e Sorbitrate), e combinações desses (tais como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

Adicionalmente, os sais da presente invenção podem ainda ser administrados em combinação com um composto de fórmula (I) como descrito em Maryanoff *et al.*, Patente U.S. N°. 4.513.006, que está por meio dessa

30 incorporada por referência, na sua totalidade. Um composto particularmente preferido descrito em Maryanoff *et al.*, na Patente U.S. N°. 4.513.006 é topi-

ramato, também conhecido por sue nome químico sulfamato de 2,3:4,5-di-O-isopropilideno-(β)-D-frutopiranoose, um composto da seguinte estrutura:



Os compostos de fórmula (I) como descritos em Maryanoff *et al.*,
 5 Patente U.S. Nº. 4.513.006 são úteis no tratamento e/ou prevenção da pro-
 gressão de vários distúrbios e doenças, incluindo, mas não limitado a (a)
 epilepsia e distúrbios relacionados; (b) diabetes, Síndrome X, tolerância a
 glicose prejudicada e outros distúrbios metabólicos; (c) pressão sanguínea
 elevada; (d) níveis de lipídios elevados; (e) obesidade e condição de sobre-
 10 peso, como seria reconhecido por um versado na técnica.

Preferivelmente, um ou mais dos sais da presente invenção são
 administrados em combinação com topiramato. Preferivelmente, o topirama-
 to é administrado em uma quantidade na faixa de cerca de 10 a cerca de
 400 mg por dia, mais preferivelmente de cerca de 25 a cerca de 250 mg por
 15 dia. Mais preferivelmente de cerca de 25 a cerca de 200 mg por dia.

Um versado na técnica reconhecerá que, tanto testes *in vivo*
 como *in vitro* usando modelos de célula e/ou animal, adequados, conhecidos
 e geralmente aceitos são preditivos da habilidade de um composto de teste
 tratar ou prevenir um dado distúrbio. Um versado na técnica reconhecerá
 20 ainda que testes clínicos em seres humanos incluindo testes de variação e
 de eficácia dose, primeiro em seres humanos, em pacientes saudáveis e/ou
 aqueles que sofrem de um dado distúrbio, podem ser completados de acor-
 do com métodos bem-conhecidos nas técnicas clínicas e médicas.

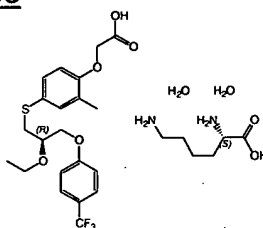
Os seguintes exemplos são descritos para auxiliar no entendi-
 25 mento da invenção, e não pretendem e não devem ser considerados como
 limitantes de nenhuma forma da invenção descrita nas reivindicações que
 seguem posteriormente.

Nos exemplos que seguem, alguns produtos de síntese são lis-
 tados como tendo sido isolados como um resíduo. Será entendido por um
 30 versado na técnica que o termo "resíduo" não limita o estado físico no qual o

produto foi isolado e pode incluir, por exemplo, um sólido, um óleo, uma espuma, uma goma, um xarope, e similares.

Exemplo 1

Sal diidrato de L-lisina de ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propil-sulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético



Um frasco Erlenmeyer de 4L equipado com uma barra agitadora magnética e uma saída de nitrogênio foi cheio com ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético (502 g, 1,05 mol 93% de pureza) e metanol (2,3 L). O frasco foi aquecido em uma placa quente com agitação e então cheio com L-Lisina (153,5 g; 1,05 mmol). A mistura de reação foi diluída com água (112,5 mL, 6,25 mols). A mistura de reação foi agitada e aquecida até que os sólidos se dissolveram. Ao atingir o refluxo a solução amarela clara foi filtrada através de um bloco de Celite e a solução amarela clara resultante foi deixada resfriar lentamente para temperatura ambiente, com agitação por 3 dias. O sólido foi isolado por filtração a vácuo, o bloco do filtro foi enxaguado com 1% (v/v) de H₂O em metanol (~400 mL). O sólido resultante foi diluído em metanol (1 L) e então filtrado para produzir o composto do título como um sólido branco (sal de lisina; diidrato).

20

p.f. 164°C

¹H RMN δ (300MHz, DMSO-d₆) 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).

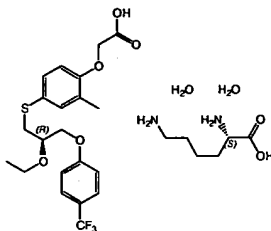
25

O sal de L-lisina, não-hidrato correspondente foi preparado por secagem do sal de L-lisina diidrato, em um forno de secagem, sob vácuo.

Exemplo 2

Sal de lisina, diidrato, de ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometilfenóxi)propilsulfa-

nil]-2-metilfenóxi}acético.

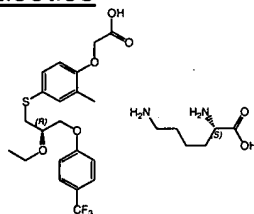


Duas bandejas de vidro foram cheias com ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometilfenóxi)propilsulfanil]-2-metilfenóxi}acético, sal de lisina (1,503 kg, 2,54 mols). Um béquer de polipropileno de 3L foi cheio com água (670 mL, 37,22 mols) e hepaidrato de sulfato de zinco (1 Kg, 3,48 mols), e a solução resultante foi transferida para duas bandejas de vidro vazias. As bandejas forma colocadas no secador de bandeja em um sistema lacrado. Os sólidos foram monitorados até que a quantidade apropriada de água tivesse sido ganha (5,5 a 6,5 p%) para fornecer o material diidratado.

% KF = 6,44 p% (medido usando um Coulômetro Metrohm 756).

Exemplo 3

Sal de L-lisina, não-hidrato, de ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético



15

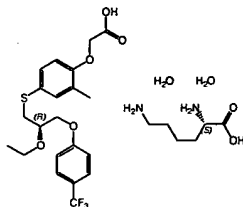
Um frasco de fundo redondo de 3 gargalos equipado com um termômetro, condensador de refluxo, e um agitador mecânico foi cheio com ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético (120 g, 0,235 mol 87% do ensaio) e acetato de etila (74,0 g). Monoidrato de L-Lisina (41,0 g, 0,250 mol) foi dissolvido em metanol (270,0 g), água (14,1 g) e adicionado à solução acima. A mistura de reação foi agitada e aquecida até refluxo seguido por uma filtração completa. A solução amarela clara foi deixada resfriar lentamente para 20-25°C, com cristalização observada começando a cerca de 35°C. A suspensão foi resfriada para 0-5°C e agitada por outras 2 horas. O sólido foi isolado por filtração a vácuo, e o bloco do filtro foi enxaguado com metanol gelado (54 g). O sólido branco resul-

25

tante foi seco a 60-70°C sob vácuo para produzir o composto do título.

Exemplo 4

Sal de lisina, diidrato, de ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometilfenóxi)propilsulfanil]-2-metilfenóxi}acético



5

Um forno a vácuo foi cheio com sal de lisina, de ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometilfenóxi)propilsulfanil]-2-metilfenóxi}acético (115 g, 0,195 mol). Um fluxo de nitrogênio úmido foi introduzido em temperatura ambiente e pressão de 600-800 mbar. Os sólidos foram monitorados até que a quantidade apropriada de água tivesse sido ganhada (5,5 a 6,5 p%) para produzir o sal de lisina dihidratado, o composto do título; o conteúdo de água como uma função do tempo foi medido para ser como listado na Tabela 6 abaixo.

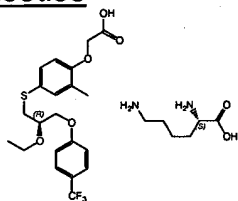
10

Tabela 6

Conteúdo de água (%)	Tempo
4,0%	3 hr
4,3%	4 hr
4,5%	5 hr
5,9%	20 hr

Exemplo 5

Sal de L-lisina não-hidrato de ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético



20

Um frasco de fundo redondo com 3 gargalos equipado com um termômetro, um condensador de refluxo e um agitador mecânico foi cheio com ácido {4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético (12,5 g, 0,0242 mol 86% do ensaio) e etanol técnico etanol com conteúdo de água: $\leq 6,5\%$; conteúdo de isopropanol: $\leq 6,5\%$; e pureza de GLC ≥ 86 área%) (80,0 g). Monoidrato de L-Lisina (4,1 g, 0,250 mol) foi dissolvido

- em metanol (20,0 g) e adicionado à solução acima. A mistura de reação foi agitada e aquecida até refluxo seguido por uma filtração completa (limpeza). A solução amarela clara foi deixada resfriar lentamente para cerca de 20-25°C, a cristalização começando a cerca de 35°C. A suspensão foi deixada
- 5 resfriar para cerca de 0-5°C e agitada por outras 2 horas. O sólido foi isolado por filtração a vácuo e o bloco do filtro foi enxaguado com metanol gelado (5,4 g). O sólido branco resultante foi seco a cerca de 60-70°C sob vácuo para produzir o composto do título.

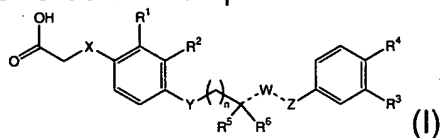
Exemplo 6

- 10 Como uma modalidade específica de uma composição oral, 100 mg do sal de L-lisina diidrato, preparado como no Exemplo 1, é formulado com lactose suficientemente finamente dividida para fornecer uma quantidade total de 580 a 590 mg para preencher a cápsula de gel dura de tamanho O.

- 15 Enquanto a especificação anterior ensina os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para a finalidade de ilustração, será entendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações usuais como vem dentro do escopo das seguintes reivindicações e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de lisina de um composto de formula (I)



em que

5 X é selecionado a partir de uma ligação covalente, S, ou O;

Y é S ou O;

- - - - W - - - - representa um grupo selecionado a partir de
=CH—, —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, =CH—CH₂—, —CH₂—CH=,
=CH—CH=, e —CH=CH—;

10 Z é selecionado a partir de O, CH, e CH₂; com a condição de
que quando Y é O, então Z é O;

n é 1 ou 2;

R₁ e R₂ são cada independentemente selecionados a partir de H,
C₁₋₃ alquila, C₁₋₃ alcóxi, halo, e NR_aR_b; em que R_a e R_b são cada independen-
15 temente H ou C₁₋₃ alquila;

R₃ e R₄ são cada independentemente selecionados a partir de H,
halo, ciano, hidróxi, acetila, C₁₋₅ alquila, C₁₋₄ alcóxi, e NR_cR_d; em que R_c e R_d
são cada independentemente H ou C₁₋₃ alquila; com a condição de que R₃ e
R₄ não sejam ambos H;

20 R₅ é selecionado a partir de halo, fenila, fenóxi, (fenil)C₁₋₅alcóxi,
(fenil)C₁₋₅alquila, C₂₋₅ heteroarilóxi, C₂₋₅ heteroarilC₁₋₅ alcóxi, C₂₋₅ heterociclílo-
xi, C₁₋₉ alquila, C₁₋₈ alcóxi, C₂₋₉ alquenila, C₂₋₉ alquenilóxi, C₂₋₉ alquinila, C₂₋₉
alquinilóxi, C₃₋₇ cicloalquila, C₃₋₇ cicloalcóxi, C₃₋₇ cicloalquil-C₁₋₇ alquila, C₃₋₇
cicloalquil-C₁₋₇ alcóxi, C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋
25 ₅ alcóxi-C₁₋₅ alcóxi, ou C₃₋₇ cicloalquilóxi-C₁₋₇alcóxi;

e R₆ é H quando - - - - W - - - - representa um grupo selecio-
nado a partir de —CH=, —CH₂—, —CH₂—CH₂—, —CH₂—CH=, e —
CH=CH—;

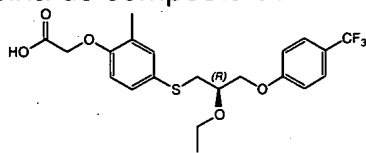
ou R₆ está ausente quando - - - - W - - - - representa um grupo
30 selecionado a partir de =CH—, =CH—CH₂—, e =CH—CH=.

2. Sal de lisina de acordo com a reivindicação 1, em que o sal é

cristalino.

3. Sal de lisina de acordo com a reivindicação 2, em que a lisina é L-lisina.

4. Sal de lisina do composto de fórmula (Ia)



5

5. Sal de lisina de acordo com a reivindicação 4, em que o sal é cristalino.

6. Sal de lisina de acordo com a reivindicação 5, em que a lisina é L-lisina.

10

7. Sal de lisina de acordo com a reivindicação 6, em que o sal é um não-hidrato.

8. Sal de lisina de acordo com a reivindicação 6, onde o sal é um diidrato.

15 9. Sal de L-lisina cristalino de ácido (R)-{4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético, compreendendo os seguintes picos de difração de raio x:

Posição [°2θ]	Espaçamento-d [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

20 10. Sal de L-lisina cristalino de ácido (R)-{4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético, compreendendo os seguintes picos de difração de raio x:

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

11. Sal de L-lisina cristalino de ácido (R)-{4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético, compreendendo os seguintes picos de difração de raio x:

5

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

12. Sal de L-lisina cristalino de ácido (R)-{4-[2-etóxi-3-(4-trifluorometil-fenóxi)-propilsulfanil]-2-metil-fenóxi}-acético, compreendendo os seguintes picos de difração de raio x:

Posição [°2θ]	Espaçamento-d [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

13. Composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e o composto como definido na reivindicação 1.

14. Composição farmacêutica feita pela mistura do composto como definido na reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 15. Processo para fazer uma composição farmacêutica que compreende misturar o composto como definido na reivindicação 1 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

16. Método de tratar um distúrbio mediado pelo receptor PPAR delta, que compreende administrar a um indivíduo que necessite uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 1.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, em que o distúrbio mediado pelo receptor PPAR delta é selecionada a partir do grupo que consiste em hiperlipidemia fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hiperlipidemia fase II, hipertensão, doença da artéria coronária, doença cardíaca coronariana, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e

15 na, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e

20 obesidade.

18. Método de tratar um distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em hiperlipidemia fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hipertensão, doença da artéria coronária, doença cardíaca coronariana, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteína de densidade intermediária (IDL), níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e obesidade, compreendendo administrar a um indivíduo necessitado disso uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

25

30

19. Composição farmacêutica que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável e o composto como definido na reivindicação 4.

20. Composição farmacêutica feita pela mistura do composto como definido na reivindicação 4 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

21. Processo para fazer uma composição farmacêutica que compreende misturar o composto como definido na reivindicação 4 e um
5 veículo farmaceuticamente aceitável.

22. Método de tratar um distúrbio mediado pelo receptor PPAR delta, compreendendo administrar a um indivíduo necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 4.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, em que o distúrbio
10 mediado pelo receptor PPAR delta é selecionado a partir do grupo que consiste em hiperlipidemia de fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensão, doença da artéria coronária, doença cardíaca coronariana, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteína de densidade intermediária (IDL),
15 níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade LDL, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e obesidade.

24. Método de tratar um distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em hiperlipidemia fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hiperlipidemia de
20 fase II, hipertensão, doença da artéria coronária, doença cardíaca coronariana, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteína de densidade intermediária (IDL), níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade LDL, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes
25 Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e obesidade, que compreende administrar a um indivíduo necessitado uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 4.

25. Composição farmacêutica que compreende um veículo farmaceuticamente aceitável e o composto como definido na reivindicação 8.

30 26. Composição farmacêutica feita pela mistura do composto como definido na reivindicação 8 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

27. Processo para fazer uma composição farmacêutica que

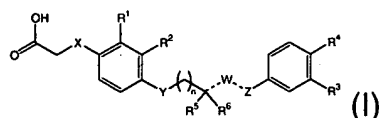
compreende misturar o composto como definido na reivindicação 8 e um veículo farmacêuticamente aceitável.

28. Método de tratar um distúrbio mediado pelo receptor PPAR delta, que compreende administrar a um indivíduo necessitado uma quantidade terapêuticamente eficaz do composto como definido na reivindicação 8.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, em que o distúrbio mediado pelo receptor PPAR delta é selecionado a partir do grupo que consiste em hiperlipidemia fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hiperlipidemia fase II, hipertensão, doença da artéria coronária, doença cardíaca coronariana, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteína de densidade intermediária (IDL), níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade LDL, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e obesidade.

30. Método de tratar um distúrbio selecionado a partir do grupo que consiste em hiperlipidemia fase I, hiperlipidemia pré-clínica, hiperlipidemia de fase II, hipertensão, doença da artéria coronária, doença cardíaca coronariana, hipertrigliceridemia, níveis séricos elevados de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), níveis séricos elevados de lipoproteína de densidade intermediária (IDL), níveis séricos elevados de LDL de pequena densidade LDL, glicose plasmática de jejum elevada (FPG)/HbA1c, pressão sanguínea elevada, diabetes Tipo II, Síndrome Metabólica X, dislipidemia, aterosclerose e obesidade, que compreende administrar a um indivíduo necessitado uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 8.

31. Processo para preparar um sal de lisina cristalino do composto de fórmula (I)



em que

X é selecionado a partir de uma ligação covalente, S, ou O;

Y é S ou O;

----- W ----- representa um grupo selecionado a partir de

$=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$, $=\text{CHCH}=\text{}$, e $-\text{CH}=\text{CH}-$;

Z é selecionado a partir de O, CH, e CH_2 ; com a condição de que quando Y é O, então Z é O;

5 n é 1 ou 2;

R_1 e R_2 são cada independentemente selecionados a partir de H, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi, halo, e NR_aR_b ; em que R_a e R_b são cada independentemente H ou C_{1-3} alquila;

10 R_3 e R_4 são cada independentemente selecionados a partir de H, halo, ciano, hidróxi, acetila, C_{1-5} alquila, C_{1-4} alcóxi, e NR_cR_d ; em que R_c e R_d são cada independentemente H ou C_{1-3} alquila; com a condição de que R_3 e R_4 não sejam ambos H;

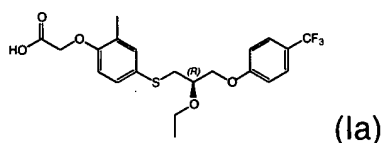
15 R_5 é selecionado a partir de halo, fenila, fenóxi, (fenil) C_{1-5} alcóxi, (fenil) C_{1-5} alquila, C_{2-5} heteroarilóxi, C_{2-5} heteroaril C_{1-5} alcóxi, C_{2-5} heterociclíloxi, C_{1-9} alquila, C_{1-8} alcóxi, C_{2-9} alquenila, C_{2-9} alquenilóxi, C_{2-9} alquinila, C_{2-9} alquinilóxi, C_{3-7} cicloalquila, C_{3-7} cicloalcóxi, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-7} alquila, C_{3-7} cicloalquil- C_{1-7} alcóxi, C_{3-7} cicloalquilóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi- C_{1-6} alquila, C_{1-5} alcóxi- C_{1-5} alcóxi, ou C_{3-7} cicloalquilóxi- C_{1-7} alcóxi;

20 e R_6 é H quando - - - - W - - - - representa um grupo selecionado a partir de $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$, e $-\text{CH}=\text{CH}-$;

—ou R_6 —está ausente quando - - - - W - - - - representa um grupo selecionado a partir de $=\text{CH}-$, $=\text{CHCH}_2-$, e $=\text{CHCH}=\text{}$;

25 que compreende reagir o composto de fórmula (I) com lisina em uma mistura que compreende um ou mais solventes orgânicos e água, para produzir o sal de lisina correspondente do composto de fórmula (I).

32. Processo para preparar um sal de L-lisina cristalino do composto de fórmula (Ia)



30 que compreende reagir o composto de fórmula (Ia) com L-lisina, em uma mistura que compreende C_{1-4} álcool e água, para produzir o sal de L-lisina

correspondente do composto de fórmula (Ia).

33. Processo de acordo com a reivindicação 32, em que o C₁₋₄álcool é metanol.

34. Processo de acordo com a reivindicação 33, em que a água está presente em uma quantidade maior do que ou igual a cerca de 2 equivalentes molares.

35. Processo de acordo com a reivindicação 34, em que a água está presente em uma quantidade na faixa de cerca de 2 a cerca de 3 equivalentes molares.

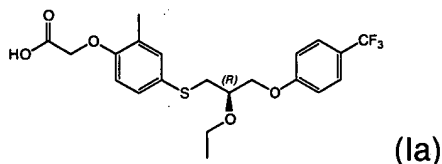
36. Processo de acordo com a reivindicação 35, em que o composto de fórmula (Ia), a L-lisina e a mistura que compreende C₁₋₄álcool e água são aquecidos para dissolver o composto de fórmula (Ia) e então resfriados para precipitar o sal de L-lisina correspondente do composto de fórmula (Ia).

37. Processo de acordo com a reivindicação 33, em que a dita mistura ainda compreende acetato de etila.

38. Processo de acordo com a reivindicação 37, em que a proporção de metanol : água : acetato de etila é de cerca de 20:1:20.

39. Processo de acordo com a reivindicação 37, em que o composto de fórmula (Ia), a L-lisina e a mistura que compreende metanol, água e acetato de etila são aquecidos para dissolver o composto de fórmula (Ia) e então resfriados para precipitar o sal de L-lisina correspondente do composto de fórmula (Ia).

40. Processo para preparar um sal de L-lisina cristalino do composto de fórmula (Ia)



que compreende reagir o composto de fórmula (Ia) com L-lisina, em uma mistura que compreende etanol, isopropanol, metanol, e água, para produzir o sal de L-lisina correspondente do composto de fórmula (Ia).

41. Processo de acordo com a reivindicação 40, em que o composto de fórmula (Ia), o a L-lisina e a mistura que compreende etanol, iso-

propanol, metanol e água são aquecidos para dissolver o composto de fórmula (Ia) e então resfriados para precipitar o sal de L-lisina correspondente do composto de fórmula (Ia).

5 42. Produto preparado de acordo com o processo como definido na reivindicação 31.

43. Produto preparado de acordo com o processo como definido na reivindicação 32.

44. Produto preparado de acordo com o processo como definido na reivindicação 40.

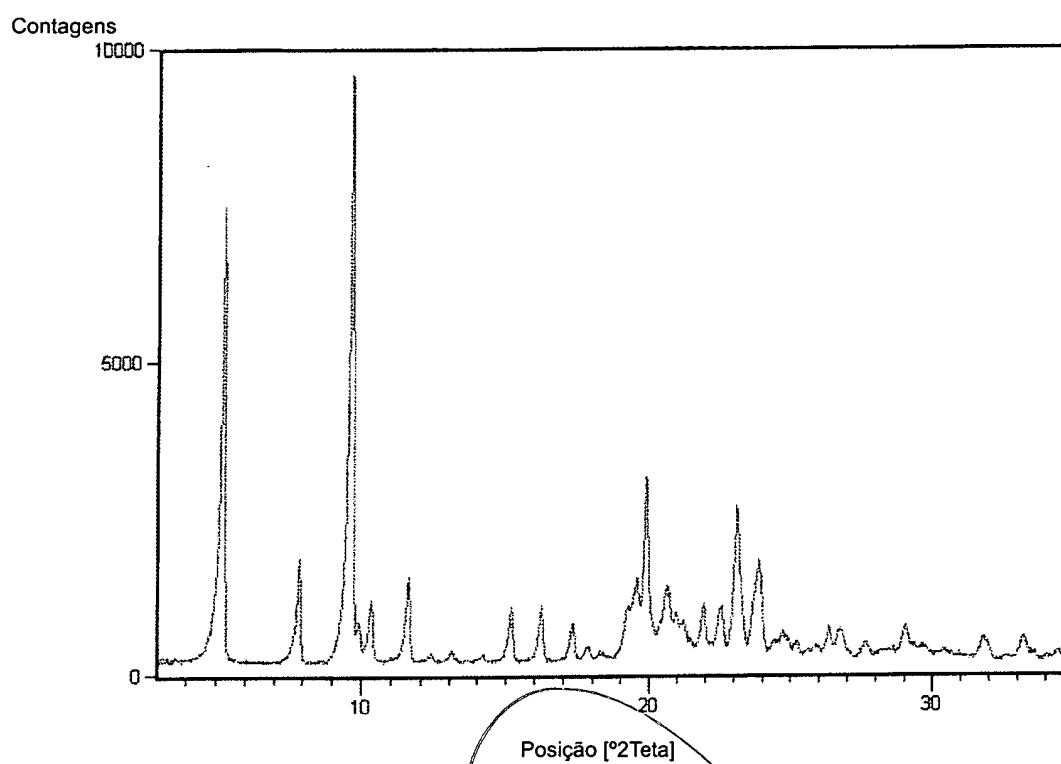


Fig. 1

Padrão de XRD para o sal de L-lisina, não-hidrato do composto de fórmula (Ia)

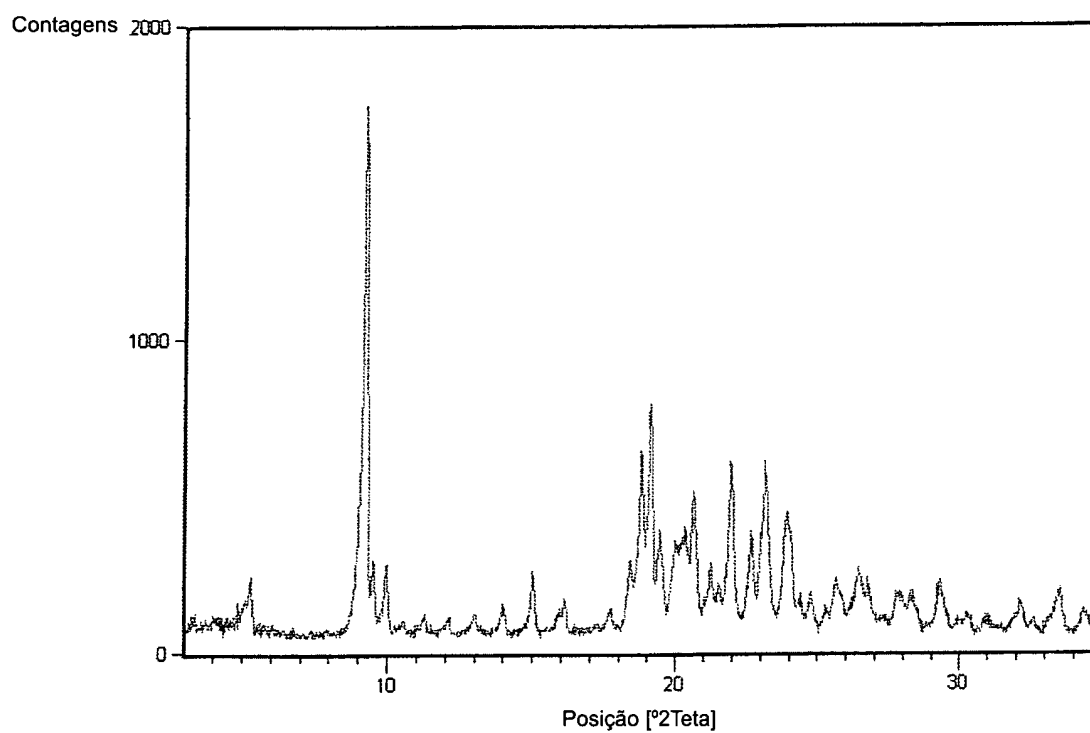


Fig. 2

Padrão de XRD para o sal de L-lisina, diidrato do composto de fórmula (Ia)

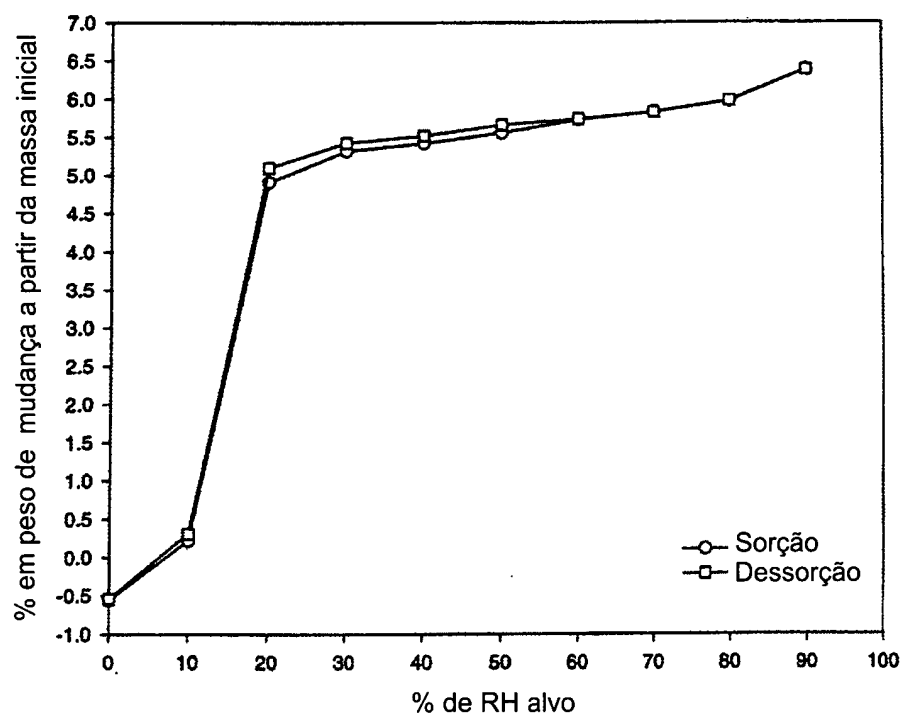


Fig. 3

Gráfico de isoterma, começando com o sal de L-lisina, não-hidrato do composto de fórmula (Ia) e ciclagem a 0-90% de RH.

PI 0615835-8

RESUMO

Patente de Invenção: "SAIS DE LISINA DE DERIVADOS DE ÁCIDO 4-((FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACÉTICO".

5 A presente invenção refere-se a novos sais de lisina, composições farmacêuticas que os contêm e seu uso no tratamento de distúrbios e condições moduladas por PPAR delta. A presente invenção ainda refere-se a um novo processo para a preparação dos ditos sais de lisina.