

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Expediente número
00-047.291.-

1. Me refiero al memorial de sustitución de poder presentado a ese Despacho el 31 de Agosto de 2004.

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar a ese Despacho, que hubo un cambio de Representante Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales, domiciliada en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, otorgado a favor del **SUSCRITO (GUSTAVO TAMAYO)** y/o a la doctora **ALICIA LLOREDA** y/o al doctor **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

4. Anexo al presente acompaño fotocopia, de:

- (a) Documento que acredita al **SUSCRITO** y/o a la doctora **ALICIA LLOREDA** y/o al doctor **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** en los términos del párrafo 1º. del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la propiedad Industrial de la sociedad **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales, domiciliada en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

323
321

(b) Certificación Notarial expedida el 26 de Agosto de 2004; y

(c) Traducción Oficial No. 2004-09-02-440 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 258650 de 3 de Septiembre de 2004.

5. Finalmente, llamo la atención de ese Despacho al hecho de que la copia auténtica del documento que me acredita para actuar como Representante Legal de la sociedad peticionaria, reposa en el Expediente número **98-032.525**.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y continuar con el trámite correspondiente.

Señor SuperIntendente,


GUSTAVO TAMAYO
T.P. 37.172
Código 231

321
322

Yo, el infrascrito, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don Peter John GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don Peter John GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra

05 SET 2004

SCRIVENERS
NOTARIES

DE PINNA

38 Piccadilly London W1D 0LJ

Telephone: +44 (0)20 7201 2000 Facsimile: +44 (0)20 7201 0000 UK No. 40551 Piccadilly 2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par **Martin F. Buckner**
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de **Notary Public**
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/timbre de **The Said Notary Public**

5. at London/à Londres
6. the/le **26 August 2004**
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G499865**
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



COPIE NOTARIAT SERTIS EN DEL QUECULUM
DE NOTATA, HAGO CONSTAT QUE LA
FIDUCIA SSINCE CONSTAT QUE LA
QUE NOTARIS CONSTAT QUE LA
FIDUCIA SSINCE CONSTAT QUE LA

03 SET 2004

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, GLAXO GROUP LIMITED, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, GLAXO GROUP LIMITED, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIBBINGS as Attorney and
Authorised Officer

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

326
324

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004.
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth.
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos M. Monaghan

10
Firma: (ilegible)
M. Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

9

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 SET -3 P 12:12
us
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258650
Andrés Escobar
CUYA FIRMA GARANTEA
DOCUMENTOS QUE SE EMPLEAN
LAS FUNCIONES INDICADAS

03 SET 2004

327
325

Exteriores y del Commonwealth

Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMPROBANTE DE LA COPIA
COMO NOTARIO SEATO (O DEL CINTULO
DE NOTETA, NAGO CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE NO SE HA DE LA NOTTA
03 SET 2004
A

328
326

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 2005-05-25

Apoderado: Gustavo Tamayo

Oficio: 0015905

REFERENCIA: Radicación No. 00-47291
Tramite 002
Evento 001
Actuación 430
Folios

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

1. Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 3 a 144;
- ◆Capítulo reivindicatorio, reivindicación 145 a 158;
- ◆1º examen de forma, folios 164 y 165;
- ◆Respuesta técnica al primer examen de forma, folios 167 y 168;
- ◆Solicitud de la cual se reivindica prioridad, folios 179 a 311;
- ◆2º examen de forma, folio 316;
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 318 y 319;

2. Objeto de la invención:

La presente solicitud cuyo título es "DERIVADOS DE FENIL SUSTITUIDOS COMO ACTIVADORES DEL RECEPTOR ACTIVADO POR EL PROLIFERADOR DE LA PEROXIMA", el objeto de la solicitud es derivada biaril sustituido.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K31/41, 31/075, 31/10, 31/185.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción"*.

-Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque se define un compuesto por el efecto farmacológico, lo cual es inaceptable en las reivindicaciones; lo correcto es definirlo por su estructura química especial o por su nombre químico.

-La reivindicación 26 no es clara porque define un compuesto por el uso; lo correcto es definirlo por su estructura química especial o por su nombre químico.

Reivindicaciones de uso

Las reivindicaciones 27, 28, 32 a 34, 36 a 38, 40, a 42, 44 a 46 y 48 a 51, reclaman el uso y los usos no son patentables, la Decisión 486 establece: *"Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

No puede desprenderse del texto de este Artículo, la posibilidad de patentamiento de otra clase o naturaleza de creaciones distintas a las invenciones a productos y procedimientos, como por ejemplo los usos.

Excepciones de Patentabilidad:

El artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece en su inciso d) que no serán patentables: *"los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*.

Las reivindicaciones 29 a 31, 35, 39, 43 y 47 reclaman un procedimiento de tratamiento terapéutico, o sea, un método de tratamiento para el cuerpo humano o animal; y tal como lo indica el artículo en referencia los métodos terapéuticos no son patentables.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una

solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

No	Documento No.	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9807699	Propionic acid derivatives and applications thereof	1998-26-02

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

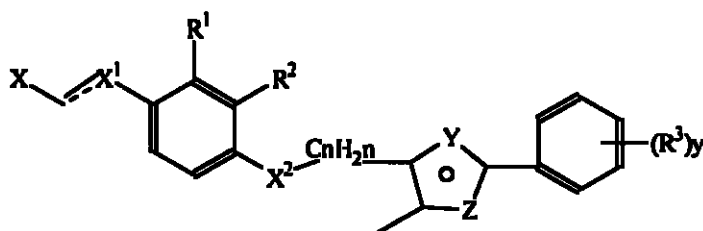
El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

En cumplimiento de este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

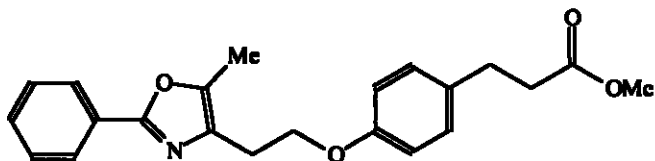
Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".*

La solicitud en estudio se refiere compuestos de fórmula (I):



-Las anterioridades D1 se refiere a compuestos amidofenilalanina derivados de fórmula I:



Cuando en la solicitud en estudio se hacen los reemplazos de cada uno de los significados de los sustituyenes, como se indica la descripción, se llega al compuesto específico de la anterioridad, lo que indica que la anterioridad es específica respecto a la forma amplia y especulativa de la solicitud en estudio, por lo cual se considera que la solicitud en estudio, no cumple con el requisito de novedad.

No.	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9807699	1, 10, 24,	Novedad

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

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL.

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

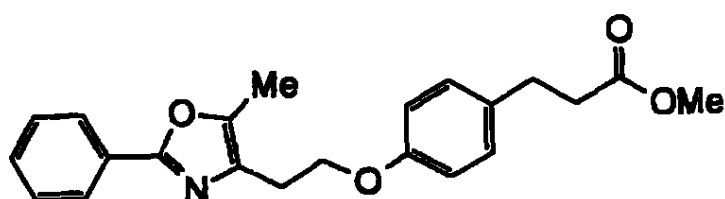
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **02 JUN 2005**.

CONCEPTO TÉCNICO No. 778	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
--------------------------	-----------------------------------

382
390

(51) 国際特許分類6 C07D 213/30, 263/32, 413/04, 413/12, A61K 31/42, 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO98/07699
		(43) 国際公開日 1998年2月26日(26.02.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02873		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) 国際出願日 1997年8月19日(19.08.97)		
(30) 優先権データ 特願平8/217548 1996年8月19日(19.08.96) JP		
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)(JP/JP) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 新海 久(SHINKAI, Hirosaki)(JP/JP) 柴田 勉(SHIBATA, Tatemasa)(JP/JP) 大瀬 諭(OHRUI, Satsushi)(JP/JP) 〒569-11 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)		
(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号(湯木ビル) Osaka, (JP)		録付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND APPLICATIONS THEREOF		
(54)発明の名称 プロピオン酸誘導体及びその用途		
Chemical structure (I) is a propionic acid derivative. It consists of a benzene ring substituted with a propyl chain (R1-CH2-CH2-CH2-) at the para position and a propionyl group (-C(=O)CH2CH3) at the other para position. The propyl chain is further substituted with R4 at the first carbon and R5 at the second carbon. The propionyl group is substituted with R6 at the alpha carbon and R7 at the beta carbon. The carboxyl group is represented as R10-C(=O)-.		
Chemical structure (a) is a 5-membered ring containing an oxygen atom and a nitrogen atom, with substituents R1 and R2. Chemical structure (b) is a 6-membered ring containing a nitrogen atom, with substituent R2.		
(57) Abstract Novel propionic acid derivatives represented by general formula (I) (wherein R represents the group (a) or (b) and R1 through R10 are each as defined in Claim 1) or medicinally acceptable salts thereof; and medicinal compositions containing the same. These derivatives and salts have excellent hypoglycemic effects and can be expected to reduce the blood lipid level, thus being promising as remedies for diabetes and complications thereof and for related diseases such as hyperlipidemia.		

）プロピオン酸メチル（15.9g、88.1mmol）を15分かけて加えた。10分後水素の発泡が終わってから、2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル）p-トルエンスルホン酸エチル（20.0g、56.0mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（50ml）溶液を加えた。室温にて、5時間攪拌後、酢酸エチル（500ml）及び1N水酸化ナトリウム水溶液（200ml）を加え分液した。得られた有機層を1N塩酸（100ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）及び飽和食塩水（100ml）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=85：15）により精製し、標題化合物（14.0g、収率68%）を白色固体として得た。



mp : 50.2 - 51.7 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300MHz :

2.37 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz),
2.96 (2H, t, J=6.7Hz), 3.65 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.7Hz),
6.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m),
7.96 (2H, m)

元素分析

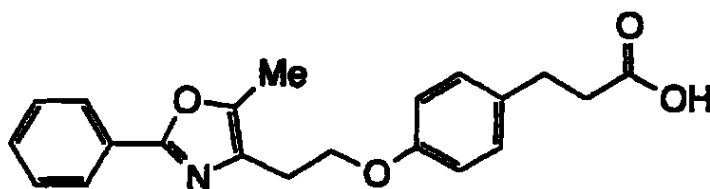
理論値 (%) C:72.31, H:6.34, N:3.83

測定値 (%) C:72.13, H:6.32, N:3.66

実施例 17

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸

実施例16で得られた3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]フェニル]プロピオン酸メチル(13.0g、35.6mmol)をメタノール(400ml)に溶解し、攪拌下室温にて、1N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、15時間攪拌後溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチル(50ml)及び水(200ml)を加え分液し、水層に1N塩酸を加え、酸性とした。析出した固体を濾取し、水(50ml)で洗浄し、減圧乾燥し、標題化合物(12.0g、収率96%)を白色固体として得た。



mp : 141.8 - 144.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz :

2.37 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=7.5Hz), 2.89 (2H, t, J=7.5Hz),

2.97 (2H, t, J=6.7Hz), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 6.82 (2H, d, J=8.6Hz),

7.09 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m), 7.96 (2H, m)

元素分析

理論値 (%) C:71.05, H:6.08, N:3.95

測定値 (%) C:71.22, H:5.83, N:3.63

実施例18

3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ]



US06204277B1

(12) **United States Patent**
Shinkai et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,204,277 B1**
(45) **Date of Patent:** **Mar. 20, 2001**

(54) **PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND APPLICATIONS THEREOF**

(75) **Inventors:** Hisashi Shinkai; Tsutomu Shibata; Satoshi Ohrai, all of Takatsuki (JP)

(73) **Assignee:** Japan Tobacco Inc., Tokyo (JP)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** 09/242,620

(22) **PCT Filed:** Aug. 19, 1997

(86) **PCT No.:** PCT/JP97/02873

§ 371 Date: May 3, 1999

§ 102(c) Date: May 3, 1999

(87) **PCT Pub. No.:** WO98/07699

PCT Pub. Date: Feb. 26, 1998

(30) **Foreign Application Priority Data**

Aug. 19, 1996 (JP) 8-217548

(51) **Int. Cl.⁷** A61K 31/421; A61K 31/44; A61K 31/422; C07D 213/30; C07D 263/32

(52) **U.S. Cl.** 514/374; 514/277; 546/339; 548/236

(58) **Field of Search** 548/236; 546/339; 514/277, 374

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,725,610	2/1988	Meguro et al. .
5,089,514	2/1992	Hulin .
5,306,726	4/1994	Hulin .
5,334,604	8/1994	Goldstein et al. .
5,498,621	3/1996	Dow et al. .
5,591,862	1/1997	Sohda et al. .
5,665,748	9/1997	Sohda et al. .
5,728,720	3/1998	Shinkai .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 684 242	11/1995	(EP) .
97 31907	9/1987	(WO) .
9 413 650	6/1994	(WO) .
94 13650	6/1994	(WO) .
9 638 415	12/1996	(WO) .
98 00137	1/1998	(WO) .

OTHER PUBLICATIONS

Shinkai, CA 123:340099, 1995.*

Takeno et al., CA 126:89361, 1997.*

B.C.C. Cantello et al. Journal of Medicinal Chemistry, vol. 37, No. 23, "Omega (Heterocyclamino)Alkoxybenzyl-2, 4-Thiazolidinediones as Potent Antihyperglycemic Agents," pp. 3977-3895, Jan. 1, 1994.

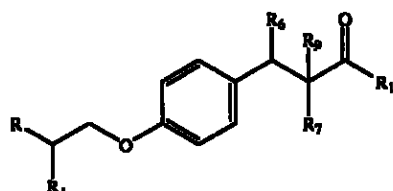
* cited by examiner

Primary Examiner—Laura L. Stockton

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Foley & Lardner

(57) **ABSTRACT**

A novel propionic acid derivative of the formula (I):

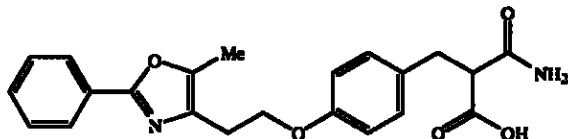


and a pharmaceutically acceptable salt thereof, and pharmaceutical compositions containing the derivative. The propionic acid derivative and a pharmaceutically acceptable salt thereof have superior hypoglycemic action and are expected to show hypolipidemic action and to be useful as therapeutic agents for diabetes and complications of diabetes, as well as related diseases such as hyperlipemia.

7 Claims, No Drawings

27

obtained in Example 2 was dissolved in methanol (20 ml) and tetrahydrofuran (20 ml), and 2.5N aqueous sodium hydroxide solution (2.5 ml, 6.16 mmol) was added at room temperature. The mixture was stirred for 15 hr and the solvent was evaporated. To the residue was added 10% aqueous sodium hydroxide solution (50 ml) and the mixture was washed three times with ethyl acetate (30 ml). To the aqueous layer was added sodium chloride to saturate the same, and the mixture was acidified with 3N hydrochloric acid. The precipitated white solid was collected by filtration, washed with water, and dried to give the title compound (1.70 g, yield 98%).



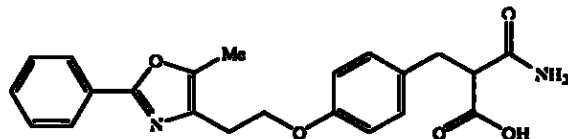
mp: 138.1–138.5° C.;

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz: 2.35(3H, s), 2.92(4H, m), 3.40(1H, t, J=5.6 Hz), 4.17(2H, t, J=5.0 Hz), 6.82(2H, d, J=6.5 Hz), 6.96(1H, brs), 7.09(2H, d, J=6.5 Hz), 7.40(1H, brs), 7.49(3H, m), 7.91(2H, m), 12.39(1H, brs).

EXAMPLE 4

2-Carbamoyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]propionic acid

4-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]benzylidene]-3,5-isooxazolidinedione (11.5 g, 29.3 mmol) synthesized according to the method described in WO95/18125 was dissolved in tetrahydrofuran (220 ml). 5% Palladium carbon (1.15 g) was added and the mixture was vigorously stirred under a hydrogen atmosphere (normal pressure) at room temperature for 13.5 hr. To the reaction mixture was added methanol (150 ml), and the catalyst was removed by celite filtration. The solvent was evaporated and the residue was suspended in 2.5N aqueous sodium hydroxide solution (50 ml) and washed with ethyl acetate. To the obtained aqueous layer was added 1N hydrochloric acid (150 ml) and the precipitated white solid was collected by filtration. The solid was washed with water and dried to give the title compound (5.10 g, yield 44%).



mp: 138.1–138.5° C.;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz: 2.35 (3H, s), 2.92 (4H, m), 3.40 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.82 (2H, d, J=6.5 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.09 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.40 (1H, brs), 7.49 (3H, m), 7.91 (2H, m), 12.39 (1H, brs).

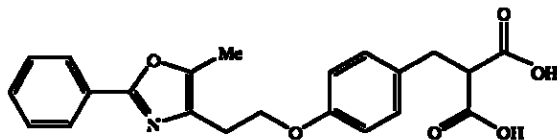
EXAMPLE 5

2-[4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]benzyl]malonic acid

Dimethyl 2-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]benzyl]malonate (6.00 g, 14.2 mmol) synthesized according to the method described in WO95/18125 was dissolved in

28

methanol (60 ml) and tetrahydrofuran (30 ml). 2N Aqueous sodium hydroxide solution (17.7 ml, 35.5 mmol) was added at room temperature. The mixture was stirred for 68 hr and the solvent was evaporated. Water (100 ml) was added to the residue and acidified with 1N hydrochloric acid. The precipitated white solid was collected by filtration, washed with water and recrystallized from ethyl acetate-hexane to give the title compound (3.00 g, yield 53%) as a white powder.



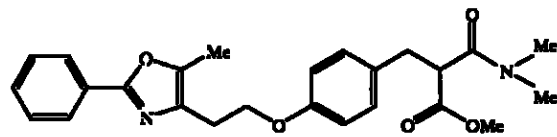
mp: 173.3–174.6° C.;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 MHz: 2.34 (3H, s), 2.90 (4H, m), 3.49 (1H, d, J=8.0 Hz), 4.16 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (3H, m), 7.89 (2H, m),

EXAMPLE 6

Methyl 2-dimethylcarbamoyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]propionate

In the same manner as in Example 2 using 2-methoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]propionic acid (5.00 g, 12.2 mmol) obtained in Example 1, the title compound was obtained as a yellow oil. Hexane-diethyl ether was added to the oil to solidify same to give the title compound (4.77 g, yield 89%).



mp: 114.5–115.4° C.;

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 MHz: 2.37 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.17 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.69 (3H, s), 3.83 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.21 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.42 (3H, m), 7.97 (2H, m).

EXAMPLE 7

2-Dimethylcarbamoyl-3-[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy]phenyl]propionic acid

(2.75 g, 6.31 mmol) obtained in Example 6 was dissolved in methanol (25 ml). Thereto was added 2.5 N aqueous sodium hydroxide solution (3.3 ml, 7.57 mmol) at room temperature. The mixture was stirred for 12 hr and the solvent was evaporated. Water was added to the residue and the aqueous layer was washed with ethyl acetate. Sodium chloride was added to the aqueous layer to saturate same. The mixture was acidified with 1N hydrochloric acid and extracted three times with ethyl acetate. The obtained organic layers were combined, dried over sodium sulfate and concentrated to dryness. Diethyl ether was added for solidification and the solid was collected by filtration to give the title compound (2.50 g, yield 94%) as a yellow-white solid.