

**HUMBERTO RUBIO & CIA.  
ABOGADOS**

Carrera 7 No. 74-64 Oficina 506  
Teléfonos 313 24 08 - 313 24 10 - 313 24 23 - 313 24 24  
Fax: (571) 313 16 - 47 - (571) 313 23 6  
Email: [rubiolaw@uncle.com](mailto:rubiolaw@uncle.com)  
Apartado Aéreo 21848  
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00063829 00000003  
Fecha (AMD): 2001-02-16 15:22:12  
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 70

**Señor  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
División de Nuevas Creaciones  
E. S. D.**

**Ref.: Expediente No.00 63829  
Patente de Invención: SUBSTITUTOS  
[(HETEROARILALCOXI) ARILOXI] ACIDOS ETANOICOS  
Y USOS DE ELLOS.  
Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY y LIGAND  
PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
Domiciliada en: Estados Unidos de America**

**Destino: 08**

**Humberto RUBIO CAMACHO**, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 17.192.062 de Bogotá, actuando como apoderado del negocio de la referencia, debidamente reconocido por su Despacho, encontrándome dentro del término legal para dar contestación al auto proferido por su Despacho, notificado por Estado de 20 de Noviembre del 2000, cuya prorrogación fue presentada dentro de la debida oportunidad, me permito manifestar y anexar:

**I. Manifestar:**

**1.1.-- Nuevo título:**

**SUBSTITUTOS [(HETEROARILALCOXI) ARILOXI] ACIDOS ETANOICOS Y USOS DE ELLOS.**

**1.2.--** En cuanto a la observación del examinador que cuando en el capítulo reivindicatorio se establece que determinado compuesto está substituido, debe especificarse claramente los sustituyentes que pueden utilizarse. Las reivindicaciones indican que un grupo arilo o un grupo heteroaril pueden ser substituidos. En la página 6, líneas 22-27 de la descripción, se indican que aril o heteroaril pueden ser substituidos con los siguientes grupos:

halo; -COOH; alcoxi C1-C6; nitro; ciano; CHO; hidroxilo; alquilo C1-C6; alquilo C1-C6 substituido con un grupo ácido carboxílico; -C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, en donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son cada uno, independientemente, H o alquilo C1-C4, y un alquilo C1-C6 substituido con uno o más halo.

Por lo tanto el solicitante ha especificado claramente cuales grupos pueden ser substituidos por un aril o un grupo heteroaril.

**1.3.--** En cuanto a la observación del examinador relacionada con la reivindicación 79 (ahora 78) y sus dependientes, que no conservan el requisito de unidad de invención porque la misma se refiere a un método para preparar un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido que no es un componente de la invención. Un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido es un intermedio que es necesario para elaborar el compuesto de la invención. La reivindicación 80 (ahora 79) que depende de la 79 (ahora 78) comprende etapas adicionales que son utilizadas para

2 351  
349

14

**Señor**  
**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
Expediente No.00 63829  
Página No.2

hacer compuestos que caen dentro del genero del compuesto reivindicado en la reivindicación 1. Por lo tanto consideramos que la reivindicación 79 (ahora78) y subsiguientes cumplen los requisitos de la unidad de invención.

II. Anexar:

2.1.-- Nuevas páginas 4, 10, 46, 52, 106, 110, 113, 117, 118, 124, 127 con las modificaciones sugeridas.

2.2.-- Nuevo capítulo reivindicatorio.

2.3.-- Fotocopias autenticas de los documentos de Poder otorgados por las sociedades:

- a. **ELI LILLY AND COMPANY**
- b. **LIGAND PHARMACEUTICAL INCORPORATED.**

Documentos que se encuentran debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores junto con sus respectivas traducciones oficiales.

2.4.-- Fotocopia simple del memorial radicado ante su Despacho el 26 de Septiembre de 2000, por medio del cual presentamos copia certificadas de la solicitud USSN 60/151,162, con la cual se reivindico prioridad dando cumplimiento con el 4, D-3 del Convenio de París y Concepto 5 de enero de 1999 de la S.I.C.

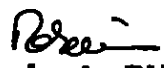
2.5.-- Nuevo extracto para su publicación en la Gaceta de la Propiedad Industrial.

2.6.-- Nuevas tarjetas temática y de propietarios.

2.7.-- Nuevas figuras características en medidas de 12 x 12 cm y 6 x 6 cm.

Habiendo dado respuesta a las observaciones del primer examen de forma, respetuosamente solicito me sea reconocida personería y se continúe con el trámite ordenándose la publicación del extracto en la Gaceta de la Propiedad Industrial.

Del Señor Superintendente,

  
**Humberto RUBIO CAMACHO**  
**C.C.17.192.062 de Bogotá**  
**T.P.No.50.007 del Consejo Superior de la**  
**Judicatura**

00/1142-1143-01/pi

alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. R<sub>3</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo. R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo. R<sub>5</sub> son cada uno, independientemente, H, un arilo substituido o no substituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> sea un arilo substituido o no substituido o un heteroarilo substituido o no substituido. R<sub>6</sub> es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

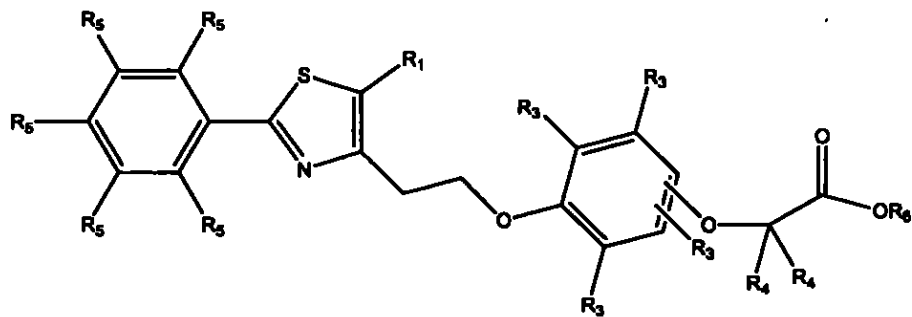
En una realización, la presente invención se relaciona con un método de modulación de un receptor activado del proliferador de peroxisomas por contacto del receptor con al menos un compuesto representado por la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la presente invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto representado por la Fórmula Estructural I y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables.

En aún otra realización, la presente invención se relaciona con un método de preparación de un compuesto representado por la Fórmula Estructural I.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables se cree que son efectivos en el tratamiento del Síndrome X, de la diabetes de Tipo II, de la hiperglicemia, de la hiperlipidemia, de la obesidad, de la coagulopatía, de la hipertensión, de la aterosclerosis y de otros trastornos relacionados con el Síndrome X y las enfermedades cardiovasculares, ya que disminuyen uno o más de los siguientes en mamíferos: glucosa, insulina, triglicéridos, ácidos

sente invención y sus respectivas composiciones farmacéuticas. Este grupo de compuestos puede ser representado por la Fórmula Estructural VII.



VII.

5

En la Fórmula Estructural VII,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son como se ha definido para la Fórmula Estructural I.

$W$  es preferiblemente 0 en los compuestos de la presente invención y al menos un  $R_5$  es fenilo.

10

$n$  es preferiblemente 2.

$V$  es preferiblemente 0 en los compuestos de la presente invención.

$R_1$  es preferiblemente metilo para los compuestos de la presente invención.

15

$R_2$  y  $R_3$  en las Fórmulas Estructurales I, II y III son preferiblemente seleccionados, con independencia, entre el siguiente grupo: H, metilo, propilo, n-butilo, fenilo, bencilo, metilciclohexilo y 2-feniletilo.

20

Preferiblemente, cada  $R_4$  es seleccionado entre el siguiente grupo: metilo, etilo y bencilo, en los compuestos de la presente invención. Más preferiblemente, cada  $R_4$  es metilo.

25

En una realización, el sustituyente fenilo del anillo de cinco miembros de las Fórmulas Estructurales I, II y VII, junto con sus sustituyentes  $R_5$ , o el grupo bifenilo de la Fórmula Estructural III, junto con sus sustituyentes  $R_7$ , pueden ser seleccionados entre el grupo siguiente:

haloéster y el carbonato de cesio están presentes en aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares con respecto al benciloxifenol. Típicamente, la reacción se completa en aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas.

El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXVI es entonces tratado para eliminar el grupo protector de bencilo y formar el fenol representado por la Fórmula Estructural XIX. Se pueden encontrar métodos de eliminación de un grupo protector de bencilo de un fenol en Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición (1991), John Wiley & Sons, Inc., New York, páginas 156-158, cuyas enseñanzas completas son aquí incorporadas a modo de referencia. Un método preferido de eliminación de un grupo protector de bencilo es mediante tratamiento del compuesto representado por la Fórmula Estructural XXVI con hidrógeno en presencia de catalizador paladio sobre carbono (Pd-C).

Un cuarto método de formación de un compuesto representado por la Fórmula Estructural I en el que el anillo de cinco miembros es un anillo de oxazol, aparece representado en el Esquema VII. El material de partida para esta síntesis es un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVII, que puede ser preparado hidrolizando los grupos éster del compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIV y eliminando el grupo protector de bencilo. Los métodos de hidrolización de ésteres pueden ser encontrados en Greene y col., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición (1991), John Wiley & Sons, New York, página 229-231, cuyas enseñanzas completas son aquí incorporadas a modo de referencia. Los métodos de eliminación de un grupo protector de bencilo de una amina pueden encontrarse en ídem, página 364-366, cuyas enseñanzas completas son aquí incorporadas a modo de referencia.

El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVII reacciona con anhídrido para formar un compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVIII. R, en el compuesto anhídrido es un grupo alquilo C1-C4 o fenilo. La reacción es típicamente llevada a cabo en piridina o en una mezcla de una base aprótica y un solvente inerte, tal como dioxano o THF.

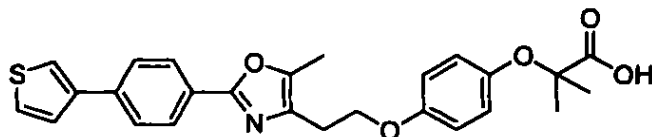
El compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXVIII es entonces convertido en el éster metílico representado por la Fórmula Estructural XXXIX. Un método para formar un éster metílico a partir de un ácido carboxílico es tratar el ácido carboxílico con diazometano. Se pueden encontrar otros métodos de formación de un éster metílico de un ácido carboxílico en ídem, páginas 231-234, cuyas enseñanzas son aquí incorporadas en su totalidad a modo de referencia.

Se forma el anillo de oxazol tratando el compuesto representado por la Fórmula Estructural XXXIX con

- y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml). Se extrajeron las capas acuosas aún con acetato de etilo (200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas
- 5 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (6:1 a 4:1) para obtener un aceite. R<sub>f</sub> = 0,47 en acetato de etilo 35%/hexanos. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06-8,04 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,45 (t, J = 7,2
- 10 Hz, 2H), 7,36 (tt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 4,25 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,20 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,28 (t, J = 6,8 Hz, 3H).
- 15 D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico
- Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico (11,8 mmol) en THF (30
- 20 ml) y metanol (60 ml) con NaOH acuoso 5 N (20 ml). Se calentó la solución a 55°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se trató el residuo con agua helada (20 ml), se acidificó con HCl acuoso 5 N (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml).
- 25 Se lavó la capa orgánica con salmuera (40 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para obtener el producto deseado. Pf 122-123°C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (dt, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 7,45 (tt, J = 6,8, 1,2 Hz, 2H), 7,37 (tt, J =
- 30 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,54 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (0,4 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,64-7,69 (m, 3H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,46 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 7,37-7,39 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 3,4 Hz), 6,62 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,9 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,03 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,41 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 5H), 1,52 (s, 6H), 1,44 (s, 2H), 1,15-1,19 (m, 4H), 0,85-0,91 (m, 2H). EM (ES) m/e 554,2 (M+1).

EJEMPLO 27: Ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico



A. Éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico

A un matraz de fondo redondo de 25 ml, equipado para agitación magnética y equipado con un condensador de reflujo se añadieron éster etílico del ácido 2-(4-{2-[2-(4-bromofenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico (0,410 mmol, 200 mg) (véase el Ej. 2, parte B), ácido 2-tiofenilborónico (0,451 mmol), tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y carbonato de sodio (0,819 mmol,

ter 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (1,55 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (0,55 g, 1,7 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 18 h (55°C). Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 10-15%/hexanos para obtener ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. EM (ES) m/e 590 (M+1).

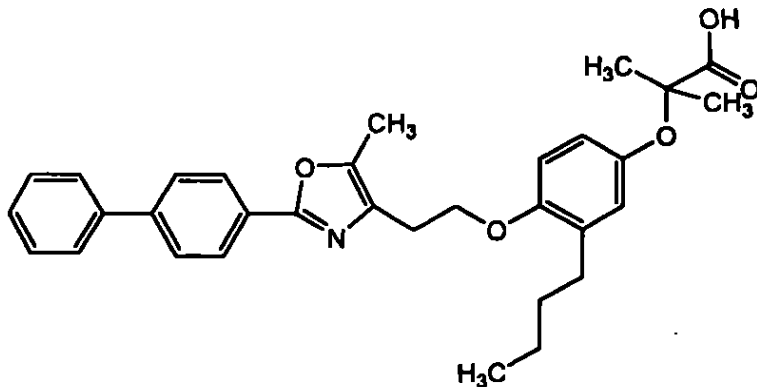
D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de ésteretílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,54 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (0,4 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,67-7,36 (m, 3H), 7,28-7,15 (m, 5H), 6,77-6,73 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). EM (ES) m/e 562 (M+1).

D. Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico

Se trató una solución de éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,72 (s, 3H), 4,21 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,31-1,24 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (ES) m/e 500 (M+1).

EJEMPLO 31: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico



25 A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-butylfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-4-iloxazol  
Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-

butilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etílico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbonato de cesio (1,65 g, 5,06 mmol) en DMF anhidra (8 ml) durante 18 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando el sistema de cromatografía Biotage FlashElute, utilizando un cartucho de fase normal de 40 L con acetato de etilo 10-15%/hexanos, para obtener 4-[2-(4-benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-feniloxazol.

B. 3-Butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol

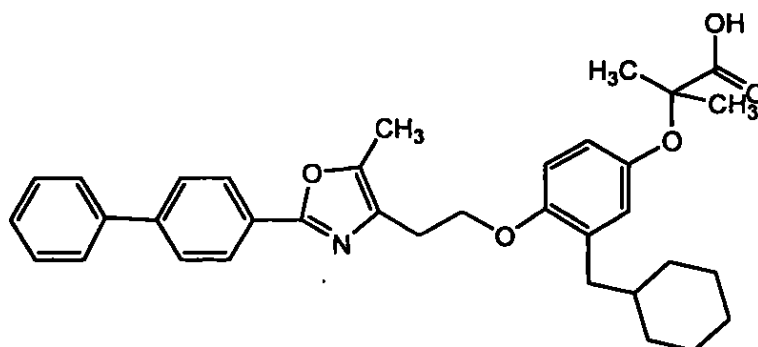
Se trató una solución de 4-[2-(4-benciloxi-2-butilfenoxi)etil]-5-metil-2-bifenil-4-iloxazol (3,16 mmol) en etanol (100 ml) con Pd 5%/C (160 mg) e hidrógeno (60 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío para obtener 3-butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol como sólido de color tostado.

C. Éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-builfenoxi}-2-metilpropiónico

Se calentó una mezcla de 3-butil-4-[2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etoxi]fenol (0,90 mmol), 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,25 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en DMF anhidra (4 ml) durante 24 h a 55°C. Se concentró la mezcla a vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se eliminó a vacío para obtener un aceite bruto, que fue purificado usando cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo 2%/diclorometano para obtener éster etílico del ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-

3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico (0,57 mmol) en etanol (10 ml) con NaOH acuoso 2,5 N (1,1 ml) y se calentó a 55°C durante 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se diluyó entonces el residuo con acetato de etilo (40 ml) y agua (20 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl acuoso 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para obtener ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (s, 6H). EM (ES) m/e 562 (M+1).

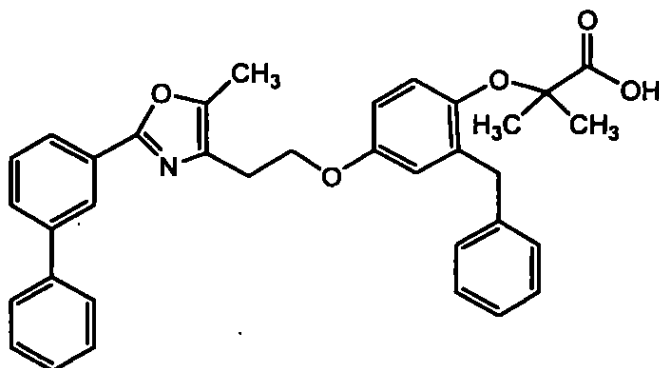
EJEMPLO 34: Ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico



A. 4-[2-(4-Benciloxi-2-ciclohexilmetilfenoxi)-etil]-5-metil-2-feniloxazol

Se calentó una mezcla de 4-benciloxi-2-ciclohexilmetilfenol (3,89 mmol), éster 2-(5-metil-2-bifenil-4-iloxazol-4-il)etilico del ácido toluen-4-sulfónico (4,67 mmol) (véase el Ej. 1, parte F) y carbo-

EJEMPLO 35: Ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico



5

A. 4-Benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenol

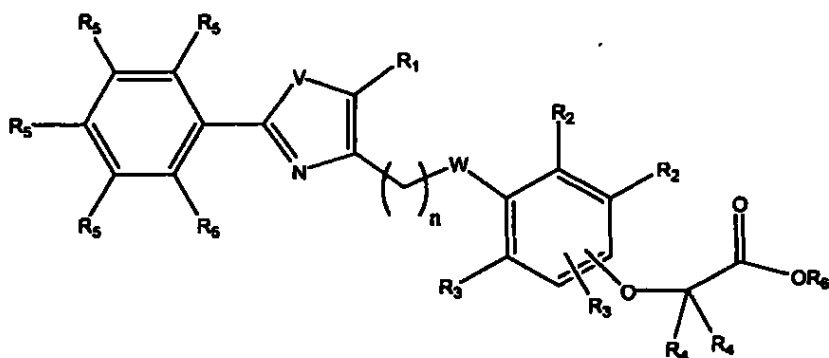
Se enfrió una solución de fenol (Kappe, T., Witoszynskyj, T., Arch. Pharm. (1975), 308 (5), 339-346) (1,14 g, 5,00 mmol) en THF (15 ml) en un baño de hielo seco/acetona y se trató por goteo con fenil-litio (7,5 ml, 13,5 mmol, 1,8 M en ciclohexano/éter etílico 70/30). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara gradualmente hasta la temperatura ambiente. A las 18 h, se apagó la reacción con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa saturada (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y HCl 1 N (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (75 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró a un aceite marrón (2,3 g). Se purificó el producto bruto por cromatografía instantánea usando hexanos:acetato de etilo (3:1 a 2:1) para obtener un aceite amarillo claro (1,42 g, 93%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,79 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,81 (d, 3H,  $J = 1,5$  Hz), 7,28-7,38 (s, 10H). EM (ES) m/e 305 [M-1].

B. Éster etílico del ácido 2-[4-benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenoxi]-2-metilpropiónico

Se trató 4-benciloxi-2-(hidroxifenilmetil)fenol (690 mg, 2,25 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (734 mg, 2,25 mmol) en

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO<sub>2</sub>;

10

R<sub>1</sub> es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

15

R<sub>3</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

20

R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

R<sub>5</sub> son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

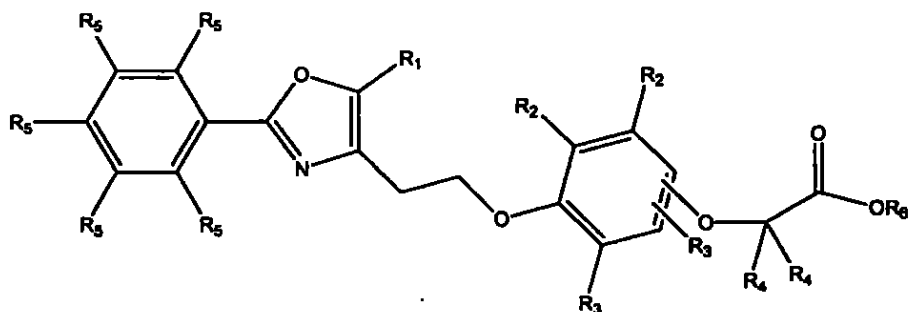
25

15 364  
362

$R_6$  es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

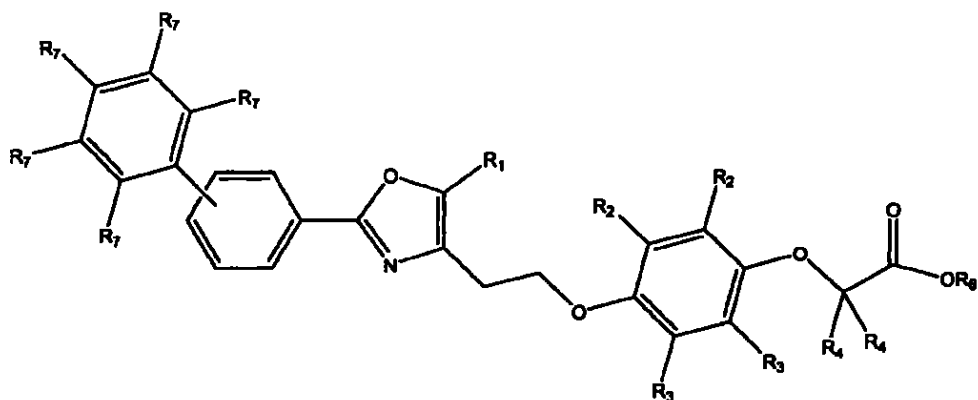
5



3. El compuesto de la Reivindicación 2, donde un  $R_5$  es fenilo.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

10



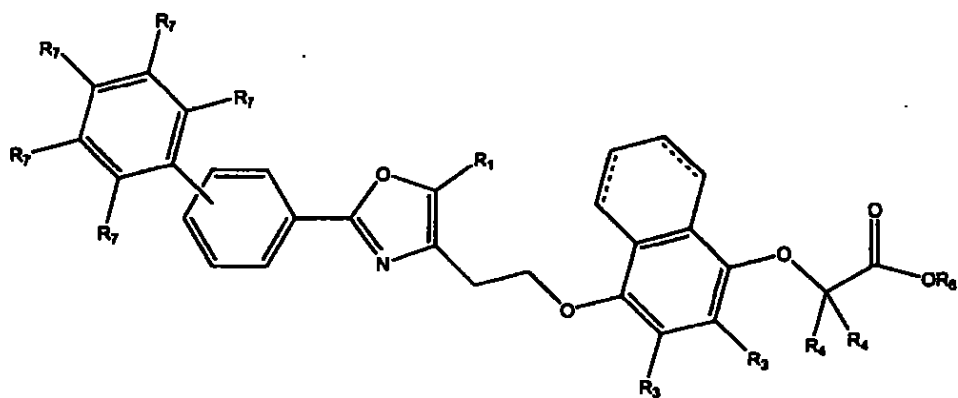
donde los  $R_7$  son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH o CHO.

15

5. El compuesto de la Reivindicación 4, donde  $R_1$  y cada  $R_4$  son metilo.

6. El compuesto de la Reivindicación 4, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

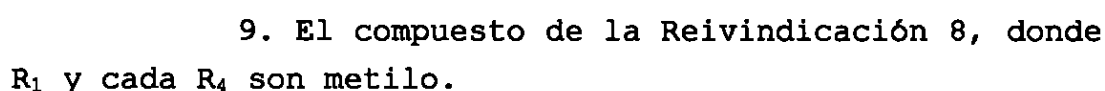
20



7. El compuesto de la Reivindicación 6, donde  
el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente  
5 en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,  
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-  
10 propiónico,  
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-  
propiónico y  
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
15 4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

8. El compuesto de la Reivindicación 4, donde  
el compuesto está representado por la siguiente fórmula  
estructural:



ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

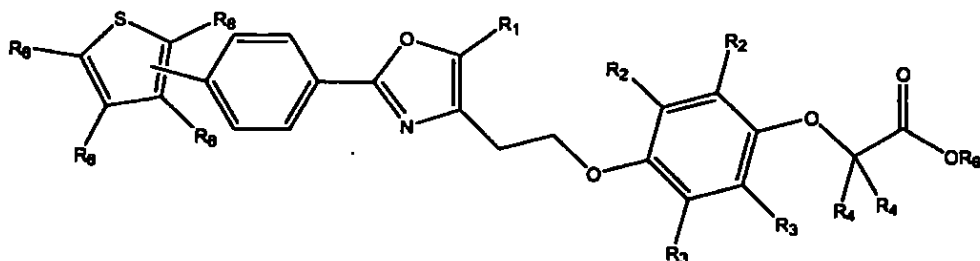
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

15                   ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

11. El compuesto de la Reivindicación 2, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

18-36P  
369

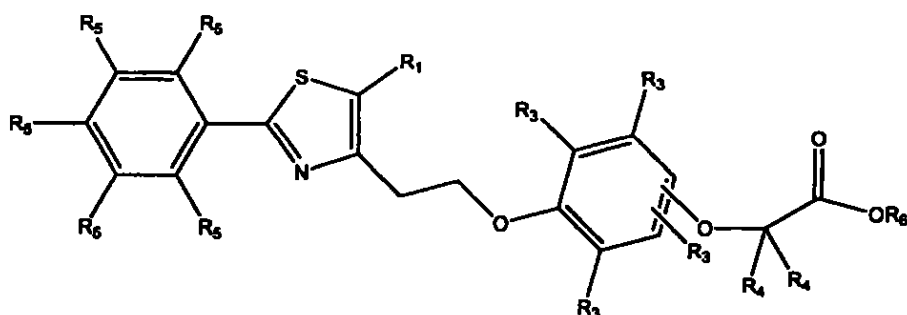


donde cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

12. El compuesto de la Reivindicación 11,  
5 donde R<sub>1</sub> y cada R<sub>4</sub> son metilo.

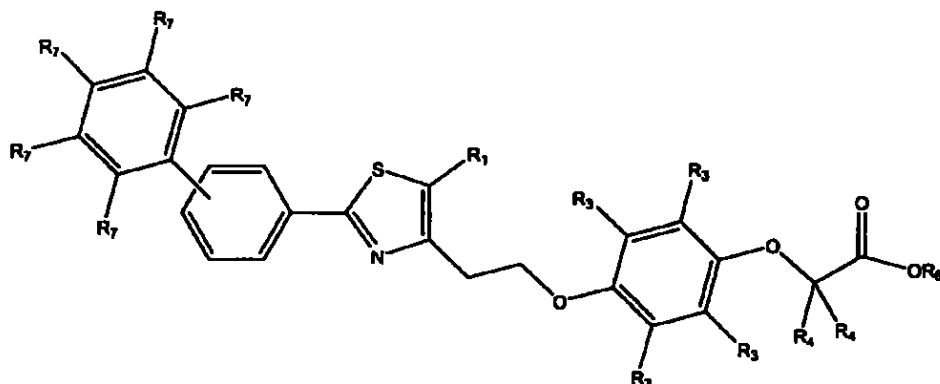
13. El compuesto de la Reivindicación 12,  
donde el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-  
fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropióni-  
co.

10 14. El compuesto de la Reivindicación 1, don-  
de el compuesto está representado por la siguiente fórmu-  
la estructural:



15 15. El compuesto de la Reivindicación 14,  
donde R<sub>5</sub> es fenilo.

16. El compuesto de la Reivindicación 15,  
donde el compuesto está representado por la siguiente  
fórmula estructural:



donde cada  $R_7$  es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NHC(CH_3)_3$ ,  $(CH_2)_2C(O)OH$  o  $CHO$ .

5 17. El compuesto de la Reivindicación 16, donde  $R_1$  y cada  $R_4$  son metilo.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo consistente en:

10 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 3'-(4-{2-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico,

15 ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-carboxietil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

25 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

- ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 5 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 10 nico,
- ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimidin-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- 15 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-piridin-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,
- ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- 20 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 25 ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 30 4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 35 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

- 4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 • ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 5 ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]bifenil-2-iloxi}-2-metilpropiónico,  
 10 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 15 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 20 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 25 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanil]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,  
 30 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 35

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorometiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

5 ácido 2-(4-[2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

10 ácido 2-(4-[2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi]fenoxi)-2-metilpropiónico,

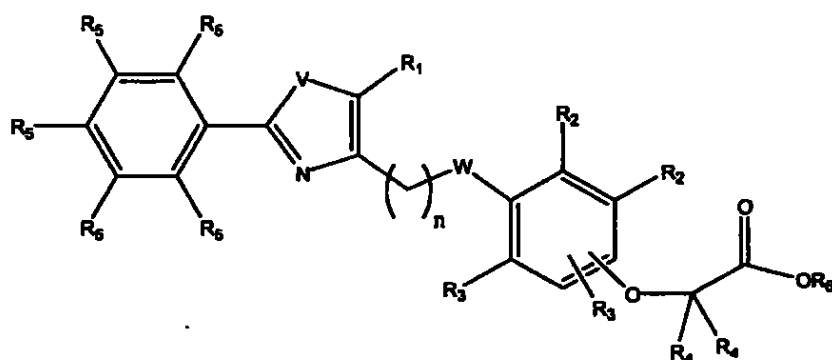
ácido 2-(4-[4-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanildioxido]fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi)-2-metilpropiónico,

15 ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-3-propilfenoxi)etanoico y

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi)etanoico.

19. Una composición farmacéutica consistente  
20 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



25 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

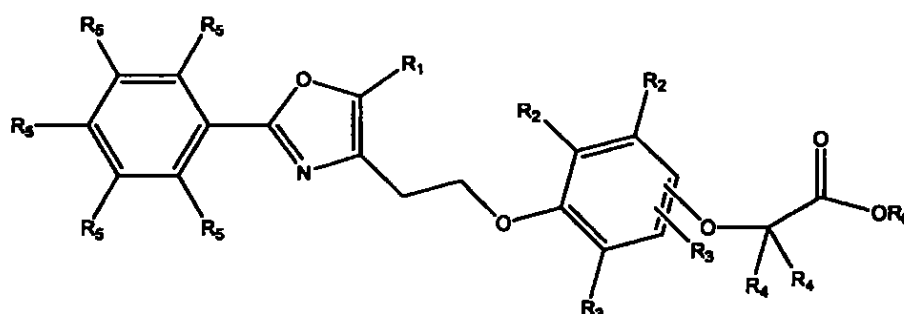
n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO<sub>2</sub>;

- 5  $R_1$  es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;
- 10  $R_2$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;
- 15  $R_3$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;
- 20  $R_4$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;
- 25  $R_5$  son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un  $R_5$  sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y
- 30  $R_6$  es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

20. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

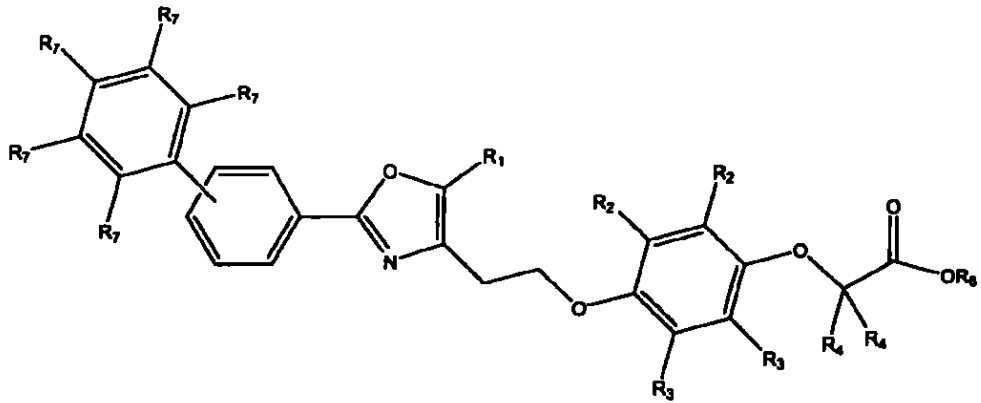


25

21. La composición farmacéutica de la Reivindicación 20, donde un  $R_5$  es fenilo.

22. La composición farmacéutica de la Reivindicación 21, donde el compuesto está representado por la

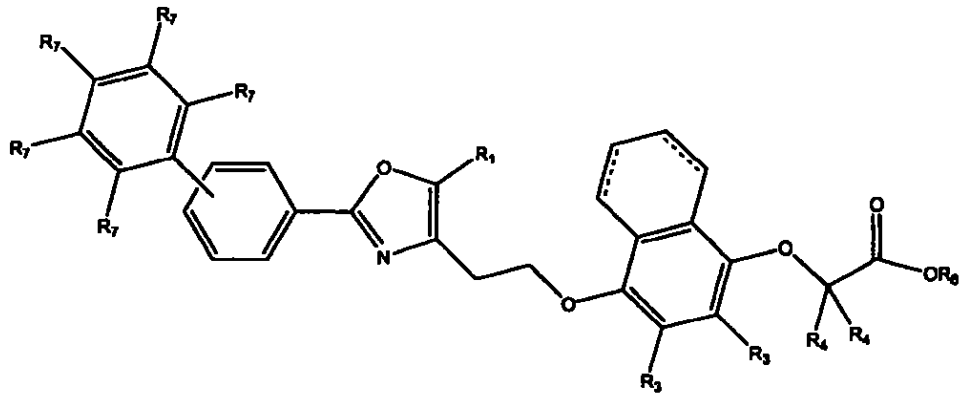
siguiente fórmula estructural:



donde los R<sub>7</sub> son cada uno, independientemente, H, halo,  
5 un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,  
C(O)OH, C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH o CHO.

23. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22, donde R<sub>1</sub> y cada R<sub>4</sub> son metilo.

24. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22, donde el compuesto está representado por la  
10 siguiente fórmula estructural:



25. La composición farmacéutica de la Reivindicación 24, donde el compuesto es seleccionado entre el  
15 grupo consistente en:

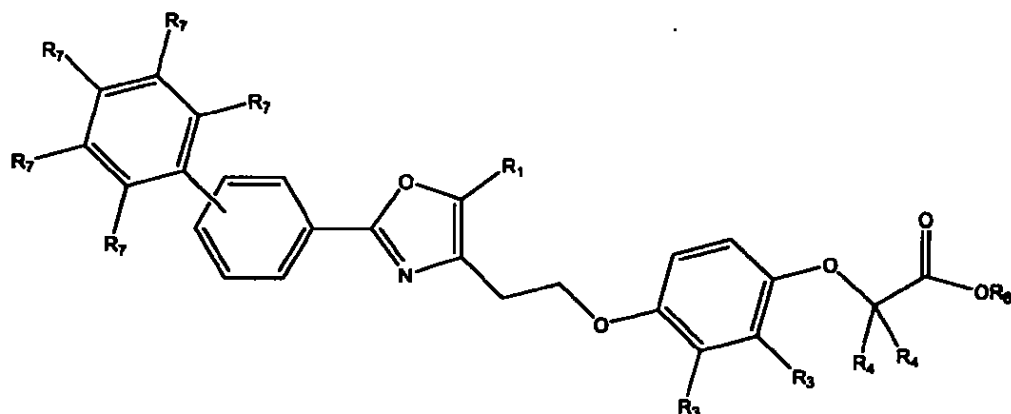
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,  
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-propiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-propiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

26. La composición farmacéutica de la Reivindicación 22, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



27. La composición farmacéutica de la Reivindicación 26, donde R<sub>1</sub> y cada R<sub>4</sub> son metilo.

28. La composición farmacéutica de la Reivindicación 27, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

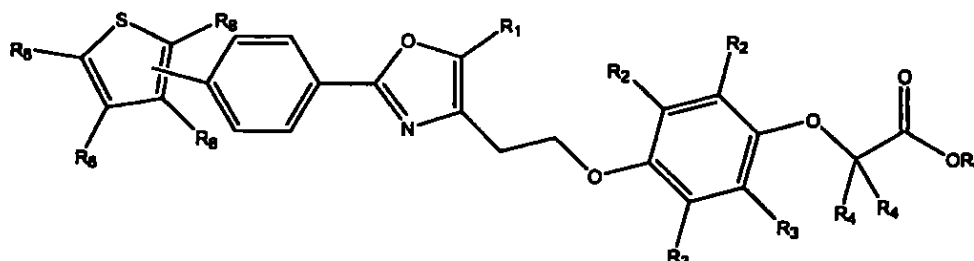
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y  
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

29. La composición farmacéutica de la Reivin-  
dicación 20, donde el compuesto está representado por la  
siguiente fórmula estructural:

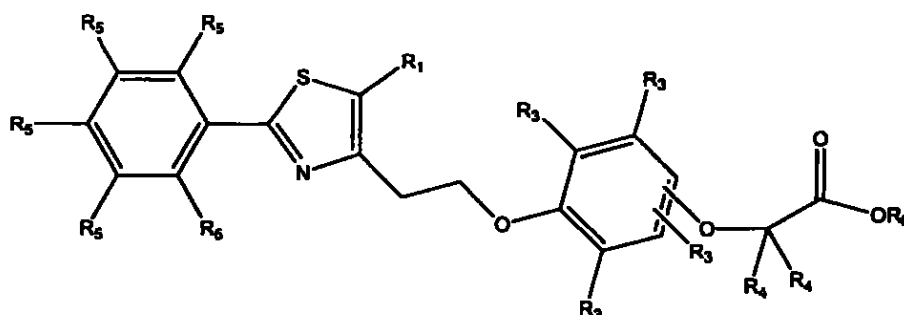


donde cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, halo, un alquilo  
C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

30. La composición farmacéutica de la Reivin-  
dicación 29, donde R<sub>1</sub> y cada R<sub>4</sub> son metilo.

31. La composición farmacéutica de la Reivin-  
dicación 30, donde el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-  
tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-me-  
tilpropiónico.

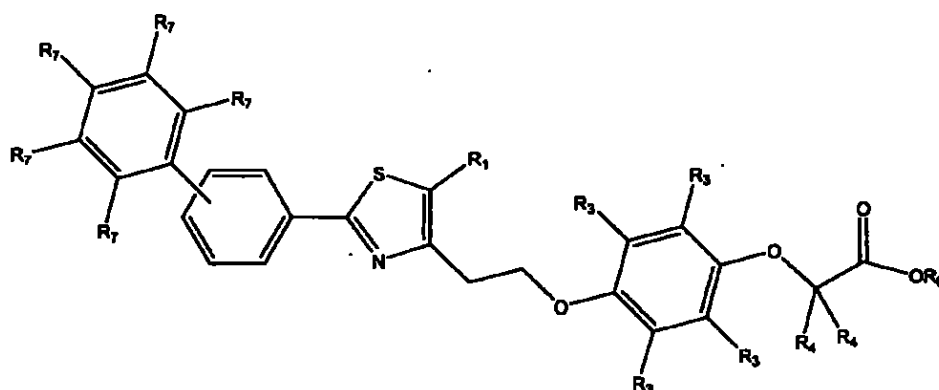
32. La composición farmacéutica de la Reivin-  
dicación 19, donde el compuesto está representado por la  
siguiente fórmula estructural:



33. La composición farmacéutica de la Reivin-  
dicación 32, donde R<sub>5</sub> es fenilo.

34. La composición farmacéutica de la Reivin-

dicación 33, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



- 5 donde cada  $R_7$  es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NHC(CH_3)_3$ ,  $(CH_2)_2C(O)OH$  o  $CHO$ .

35. La composición farmacéutica de la Reivindicación 34, donde  $R_1$  y cada  $R_4$  son metilo.

- 10 36. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19 seleccionada entre el grupo consistente en:

ácido 2-(4-{2-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

- 15 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-formilbifenil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 3'-(4-{2-[3-(1-carboxi-1-metiletoxi)fenoxi]etil}-5-metiloxazol-2-il)bifenil-4-carboxílico,

- 20 ácido 2-[4-(2-{2-[4'-(2-carboxietil)bifenil-3-il]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-(4-{2-[2-(3',5'-bistrifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

- 25 ácido 2-(4-{2-[2-(2'-metoxibifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,

ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-metilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,

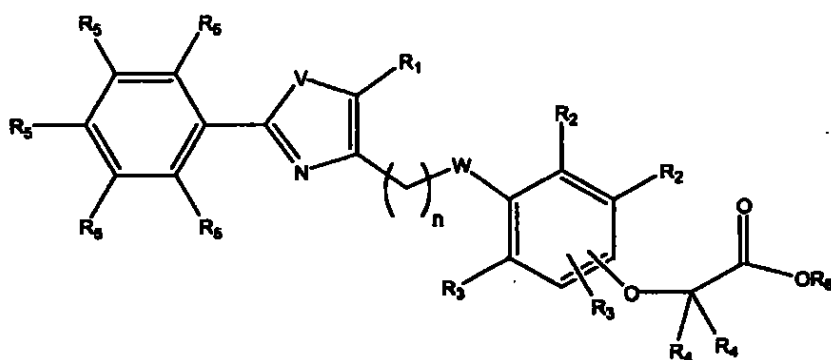
ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(2'-trifluo-

- rometilbifenil-4-il)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(2'-fluorobifenil-4-il)-5-  
 metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-difluorobifenil-4-  
 5 il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(2',6'-diclorobifenil-4-il)-  
 5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-terc-butilcarbamoilbife-  
 nil-3-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropió-  
 10 nico,  
 ácido 2-[4-(2-{2-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-  
 il)fenil]-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropió-  
 nico,  
 ácido 2-metil-2-[4-(2-{5-metil-2-[4-(1H-pí-  
 15 rrol-2-il)fenil]oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,  
 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimi-  
 din-2-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,  
 ácido 2-metil-2-(4-{2-[5-metil-2-(4-pirimi-  
 din-5-ilfenil)oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)propiónico,  
 20 ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metil-oxazol-  
 4-il)etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 25 4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etoxi]-2-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-me-  
 tiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 30 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etoxi]-2-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
 35 4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-fenetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-ciclohexilmetilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 5 ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{2-bencil-4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(4-benzofur-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 10 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]bifenil-2-iloxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-(4-{2-[2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,
- 15 ácido 2-{3-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-4-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 20 ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{5-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,
- 25 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiltiazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etilsulfanil]fenoxi}-2-metilpropiónico,
- 30 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
- 35 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-propiloxazol-

- 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-feniloxazol-  
 4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-trifluorome-  
 5 tiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4'-metoxibifenil-4-il)-5-  
 metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-{5'-metiltiofen-2-il}fe-  
 nil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 10 ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-3-ilfenil)-5-metil-  
 oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-(4-{2-[2-(4-pirid-4-ilfenil)-5-metil-  
 oxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 15 4-il)etilsulfanildioxido]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etiloxi]-3-propilfenoxi}etanoico y  
 20 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
 4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}etanoico.

37. Un método de modulación de un receptor  
 activado del proliferador de peroxisomas, consistente en  
 la etapa de poner en contacto el receptor con al menos un  
 25 compuesto representado por la siguiente fórmula estructu-  
 ral:



y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO<sub>2</sub>;

5 R<sub>1</sub> es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

10 R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

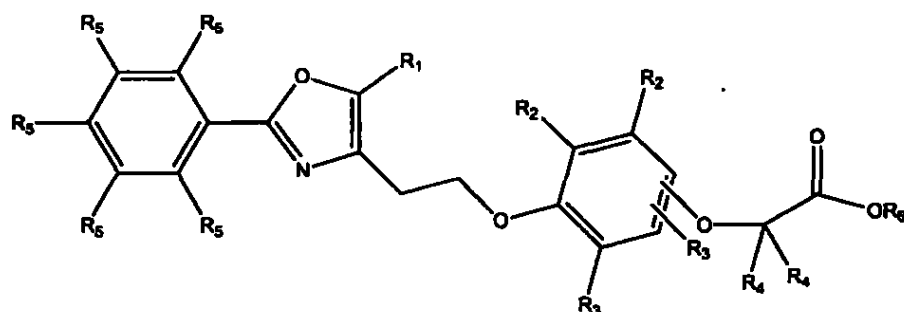
15 R<sub>3</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

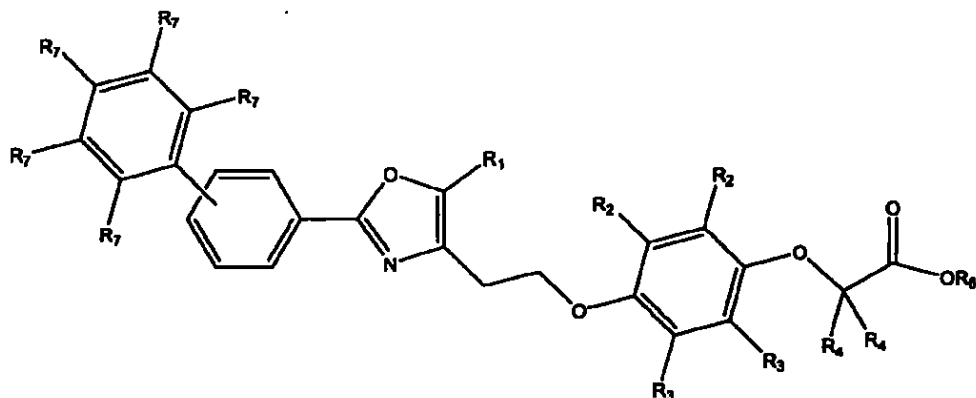
20 R<sub>5</sub> son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

R<sub>6</sub> es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

25 38. El método de la Reivindicación 37, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



39. El método de la Reivindicación 38, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



5

donde los R<sub>7</sub> son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6, C(O)OH, C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH o CHO.

40. El método de la Reivindicación 39, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

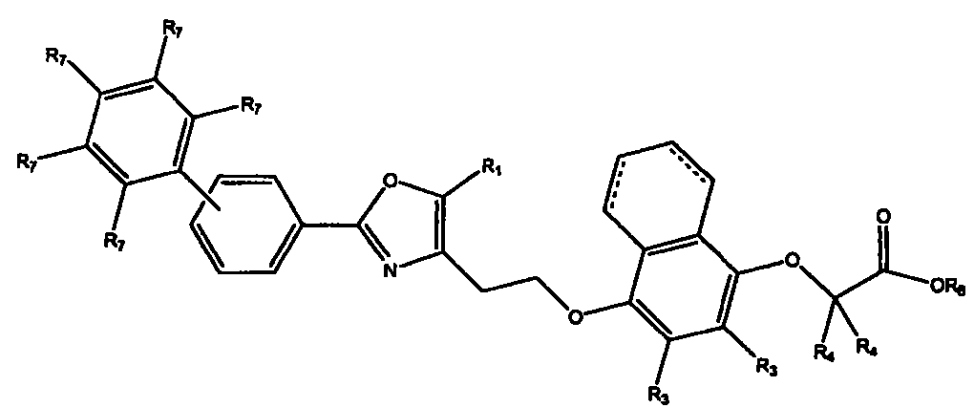
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

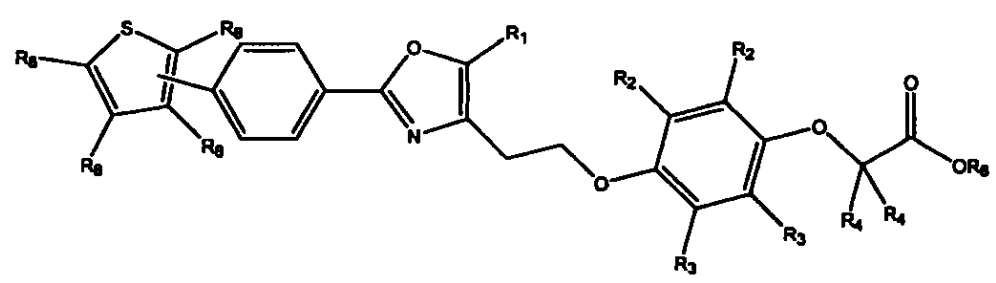
41. El método de la Reivindicación 39, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



42. El método de la Reivindicación 41, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- 5                    ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,
- 10                   ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y
- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

15                   43. El método de la Reivindicación 38, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20                   donde cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

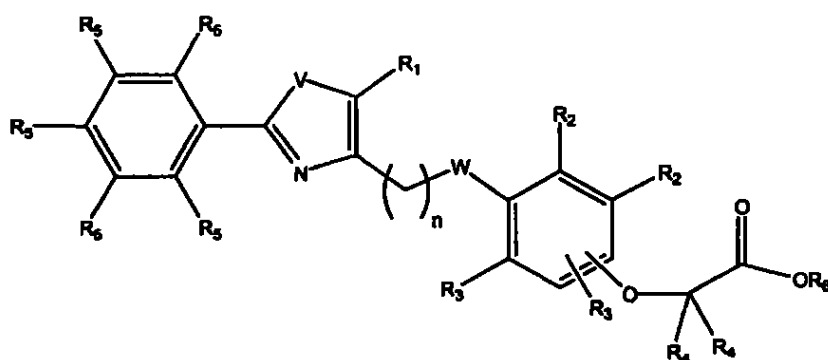
44. El método de la Reivindicación 43, donde

el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

45. El método de la Reivindicación 37, donde el receptor activado del proliferador de peroxisomas es un receptor  $\alpha$ .

46. El método de la Reivindicación 37, donde el receptor activado del proliferador de peroxisomas es un receptor  $\gamma$ .

47. Un método de tratamiento o prevención de la diabetes mellitus en un paciente, consistente en la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

$n$  es 2, 3 ó 4;

$V$  es O o S;

20  $W$  es O, S o  $SO_2$ ;

$R_1$  es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

25  $R_2$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

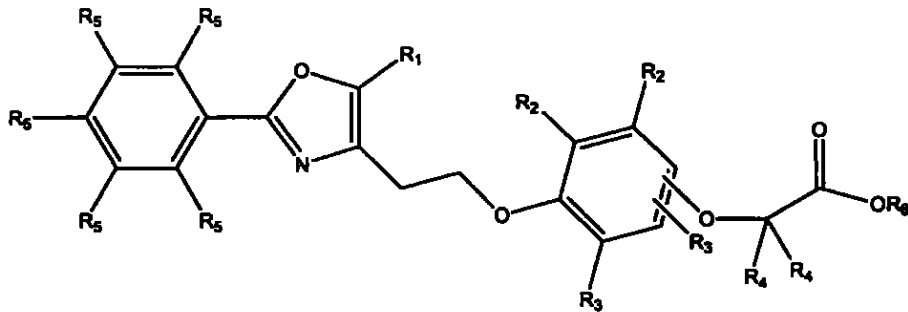
$R_3$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

5  $R_4$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

$R_5$  son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un  $R_5$  sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

10  $R_6$  es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

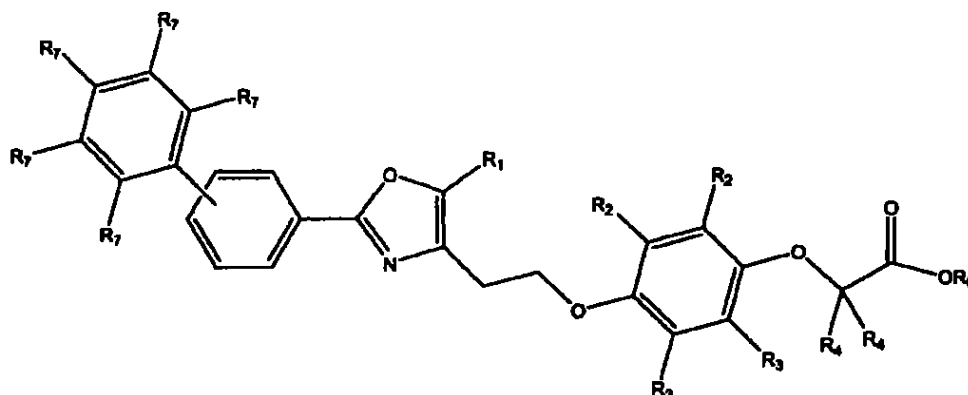
48. El método de la Reivindicación 47, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



49. El método de la Reivindicación 48, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

20 estructural:

36-  
385-  
383

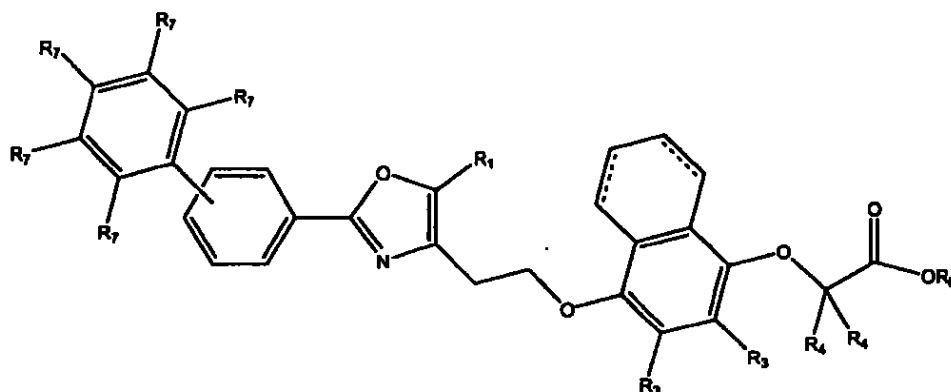


donde los  $R_7$  son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NHC(CH_3)_3$ ,  $(CH_2)_2C(O)OH$  o  $CHO$ .

- 5                    50. El método de la Reivindicación 49, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
10                    ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etiloxi]-1-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
                    ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
                    ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
15 4-il)etoxi]-3-butylfenoxi}-2-metilpropiónico,  
                    ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y  
                    ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

- 20                    51. El método de la Reivindicación 49, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



52. El método de la Reivindicación 51, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

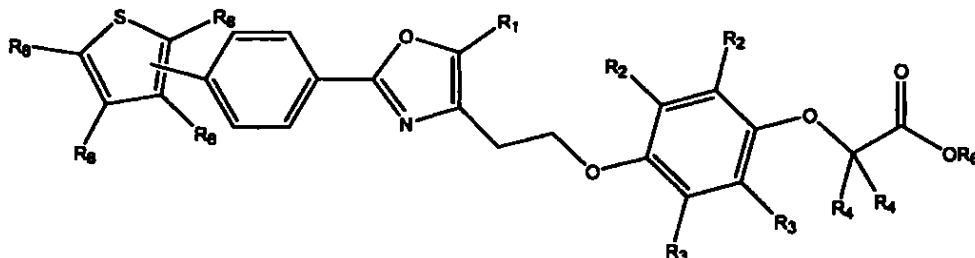
5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

15 53. El método de la Reivindicación 48, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20 donde cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

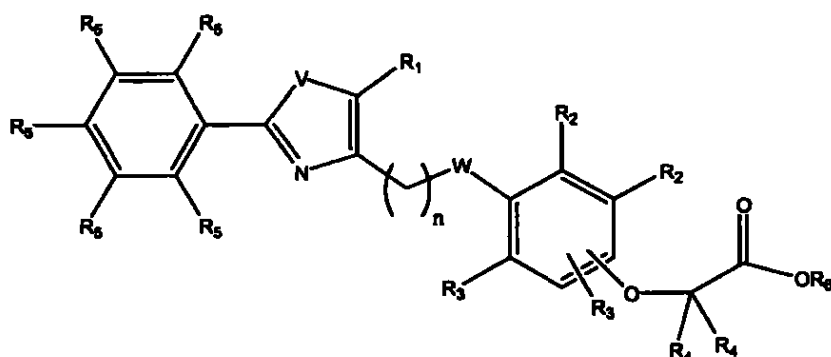
54. El método de la Reivindicación 53, donde

el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-ilfenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

55. El método de la Reivindicación 47, donde el compuesto reduce los niveles de glucosa en sangre.

5 56. Un método de tratamiento o prevención de la enfermedad cardiovascular en un paciente, consistente en la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

10

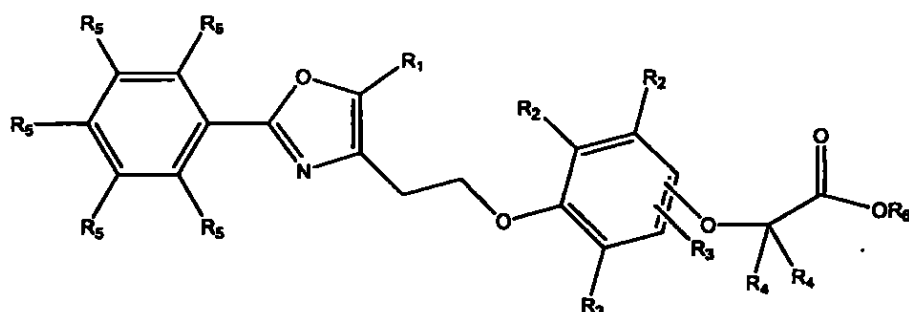


y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

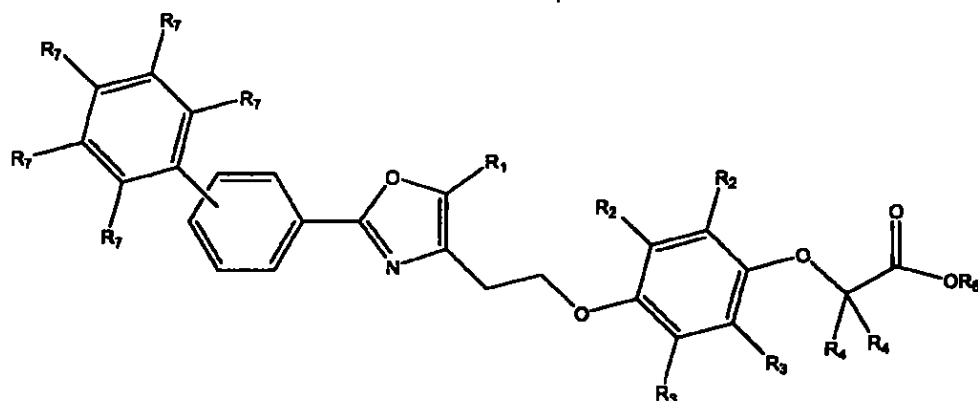
- 15 n es 2, 3 ó 4;  
V es O o S;  
W es O, S o SO<sub>2</sub>;  
R<sub>1</sub> es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;  
20 R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;  
25 R<sub>3</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

- 5  $R_4$  son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;  
 $R_5$  son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un  $R_5$  sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y  
 $R_6$  es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

10 57. El método de la Reivindicación 56, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



15 58. El método de la Reivindicación 57, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



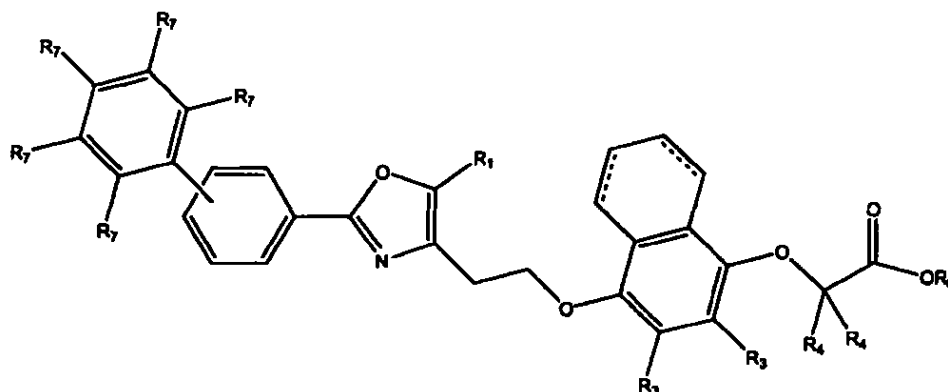
20 donde los  $R_7$  son cada uno, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NHC(CH_3)_3$ ,  $(CH_2)_2C(O)OH$  o  $CHO$ .

40  
389  
387

59. El método de la Reivindicación 58, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,  
 5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 10 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,  
 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y  
 15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

60. El método de la Reivindicación 58, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



20

61. El método de la Reivindicación 60, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

- ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,  
 25 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metil-

41  
390  
388

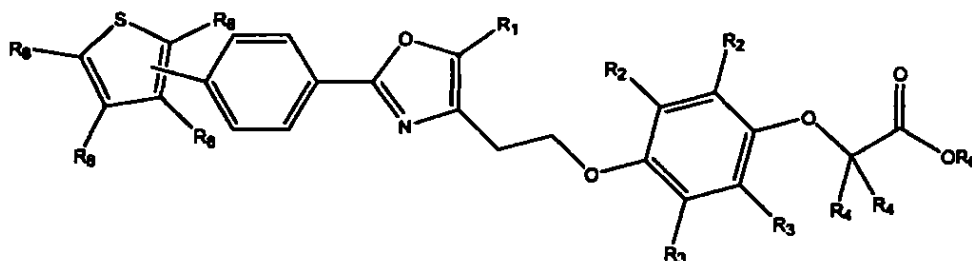
propiónico,

ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico y

5 ácido 2-(4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi)-2-metilpropiónico.

62. El método de la Reivindicación 57, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:

10



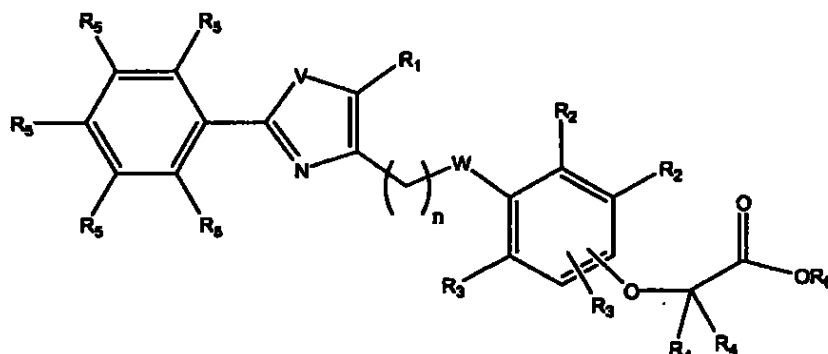
donde cada  $R_8$  es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

63. El método de la Reivindicación 62, donde  
15 el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

64. El método de la Reivindicación 56, donde el compuesto reduce los triglicéridos en el paciente.

65. El método de la Reivindicación 56, donde  
20 el compuesto aumenta las lipoproteínas de alta densidad en un paciente.

66. Un método de tratamiento o prevención del Síndrome X en un paciente, consistente en la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:  
25

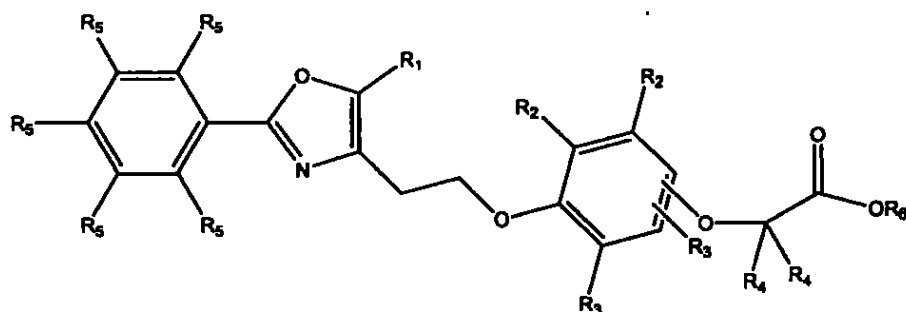


y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

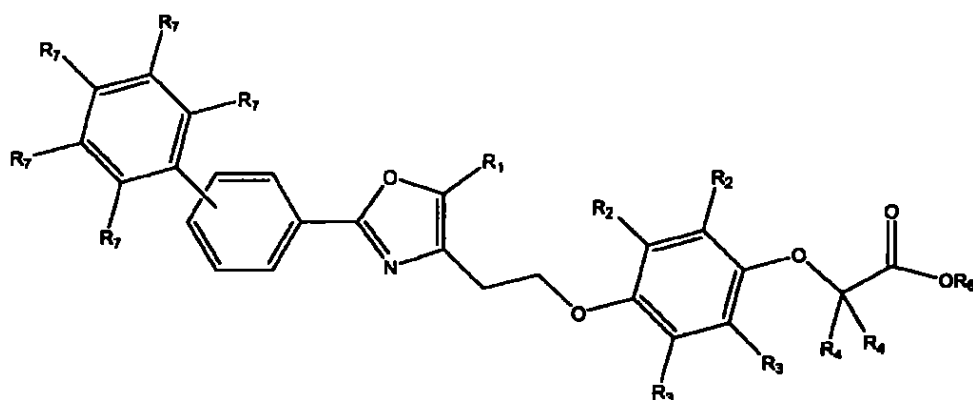
- 5                   n es 2, 3 ó 4;  
                  V es O o S;  
                  W es O, S o SO<sub>2</sub>;  
                  R<sub>1</sub> es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;  
10                  R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;  
15                  R<sub>3</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;  
20                  R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;  
                  R<sub>5</sub> son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> sea un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y  
25                  R<sub>6</sub> es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

67. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula

estructural:



68. El método de la Reivindicación 67, donde  
5 el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



donde los R<sub>7</sub> son cada uno, independientemente, H, halo,  
10 un alquilo C1-C6, trifluorometilo, un alcoxi C1-C6,  
C(O)OH, C(O)NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(O)OH o CHO.

69. El método de la Reivindicación 68, donde  
el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente  
en:

15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etiloxi]-2-propilfenoxi}-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-  
4-il)etoxi]-2-metilfenoxi}-2-metilpropiónico,

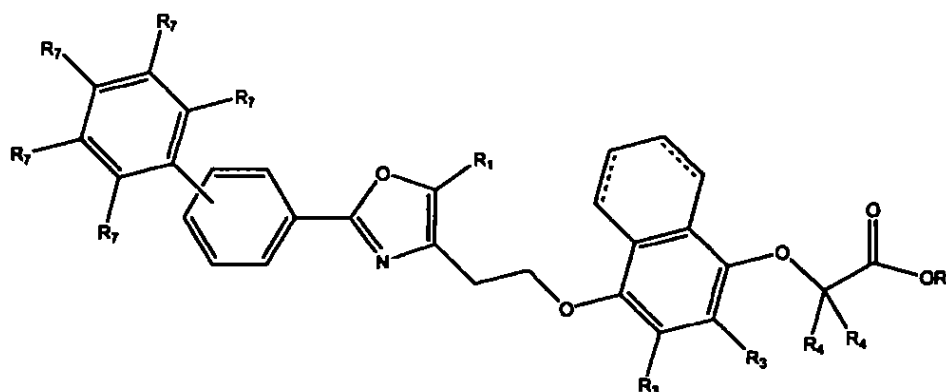
ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-

4-il)etoxi]-3-butilfenoxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-3-propilfenoxi}-2-metilpropiónico y

5 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]fenoxi}-2-metilpropiónico.

70. El método de la Reivindicación 68, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



10

71. El método de la Reivindicación 70, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en:

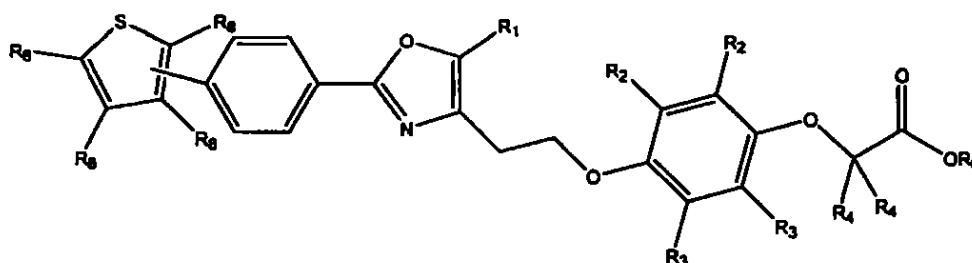
15 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-4-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico,

20 ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico y

ácido 2-{4-[2-(2-bifenil-3-il-5-metiloxazol-4-il)etoxi]naftalen-1-iloxi}-2-metilpropiónico.

25 72. El método de la Reivindicación 67, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



donde cada R<sub>8</sub> es, independientemente, H, halo, un alquilo C1-C6, trifluorometilo o un alcoxi C1-C6.

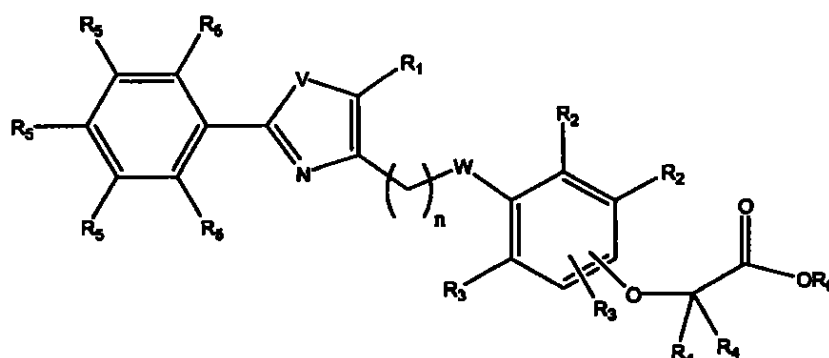
73. El método de la Reivindicación 72, donde el compuesto es ácido 2-(4-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)-5-metiloxazol-4-il]etoxi}fenoxi)-2-metilpropiónico.

74. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto reduce la glucosa en sangre.

75. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto reduce la concentración sérica de triglicéridos en el mamífero.

76. El método de la Reivindicación 66, donde el compuesto aumenta la concentración de lipoproteínas de alta densidad en un mamífero.

77. Un compuesto para uso en terapia para un trastorno modulado por un receptor activado del proliferador de peroxisomas, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural:



y sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, donde:

n es 2, 3 ó 4;

V es O o S;

W es O, S o SO<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluorometilo;

5 R<sub>2</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo ó 1,2,3,4-

10 tetrahidronaftilo;  
R<sub>3</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

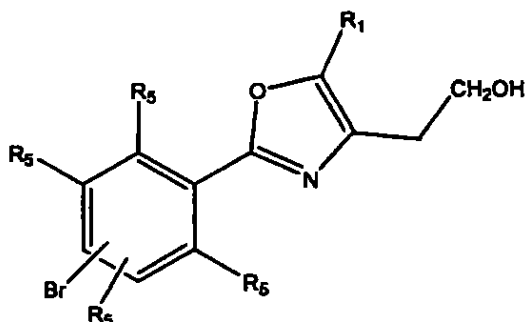
15 R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo;

R<sub>5</sub> son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, siempre que al menos un R<sub>5</sub> sea un

20 arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido, y

R<sub>6</sub> es H, un alquilo C1-C4 o un aminoalquilo.

78. Un método de preparación de un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-sustituido representado por la siguiente fórmula estructural:



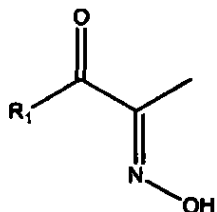
donde:

R<sub>1</sub> es H, un alquilo C1-C4, fenilo o trifluo-

rometilo;

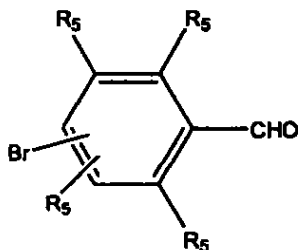
$R_5$  son cada uno, independientemente, H, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo, consistente en las etapas de:

- 5 a) condensar una dionamonooxima representada por la siguiente fórmula estructural:



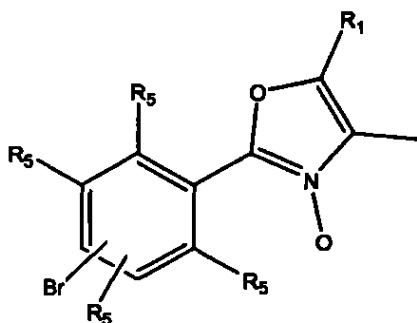
10

con un bromobenzaldehído representado por la siguiente fórmula:



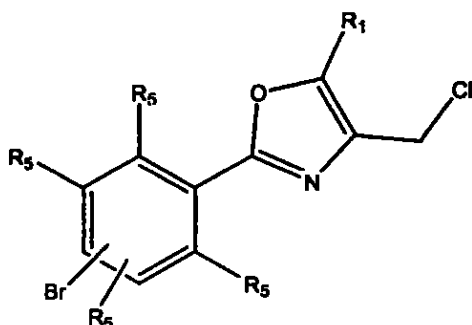
15

en presencia de un ácido, para formar un n-óxido de oxazol representado por la siguiente fórmula estructural:



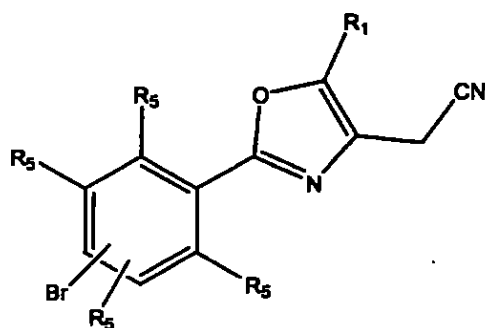
- b) tratar en n-óxido de oxazol con oxicloruro de fósforo para formar un 2-(bromofenil)-4-clorometiloxazol 5-substituido representado por la siguiente fórmula estructural:

5



- c) tratar el 2-(bromofenil)-4-clorometiloxazol 5-substituido con una sal cianuro y una sal yoduro para formar 2-(bromofenil)-4-cianometiloxazol 5-substituido, representado por la siguiente fórmula estructural:

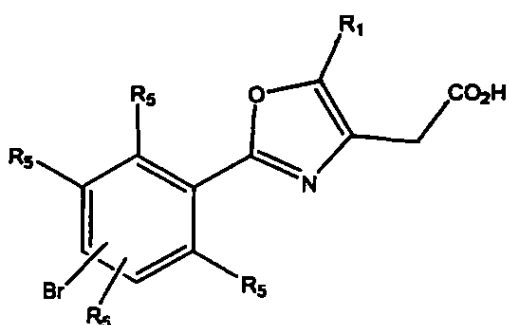
10



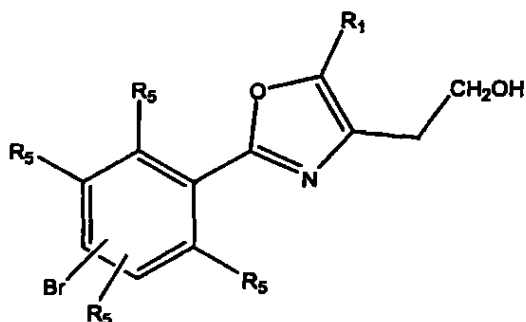
y

- d) tratar el 2-(bromofenil)-4-cianometiloxazol 5-substituido con un hidróxido de metal alcalino para formar 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol 5-substituido, representado por la siguiente fórmula estructural:

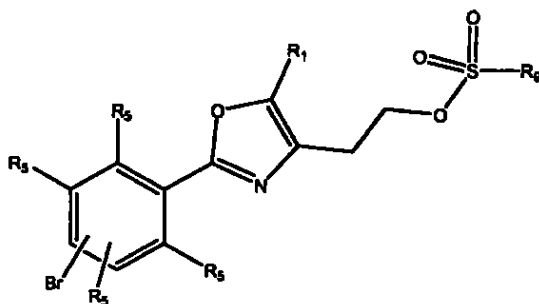
20



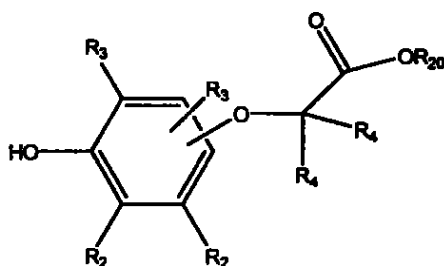
- e) tratar el 2-(bromofenil)-4-carboximetiloxazol 5-substituido con un complejo de boro-tetrahidrofurano para formar un 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)oxazol 5-substituido representado por la siguiente fórmula estructural:



79. El método de la Reivindicación 78, que incluye las etapas de:
- a) tratar el 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)-oxazol 5-substituido con un haluro de sulfo-nilo o un anhídrido sulfonílico en presencia de una base para formar un éster 2-(bromofeniloxazol-5-substituido-4-il)etilsul-fonílico representado por la siguiente fórmula estructural:

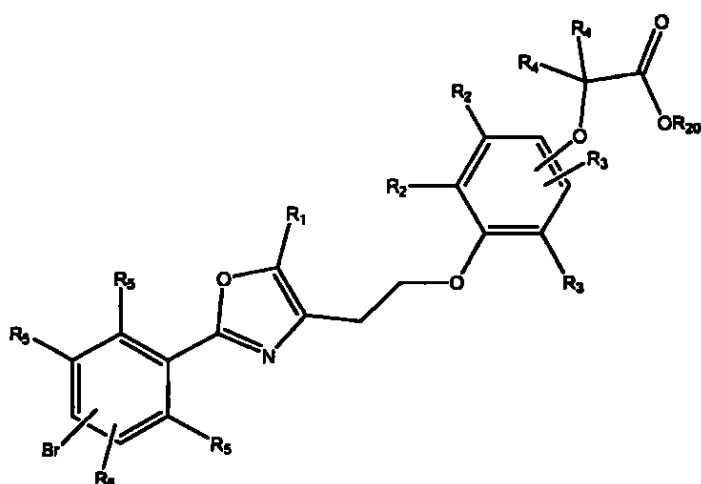


- 5      b)      donde R<sub>9</sub> es metilo o toliilo;  
hacer reaccionar el éster 2-(bromofeniloxa-  
zol-5-substituido-4-il)etilsulfonílico con un  
compuesto representado por la siguiente fór-  
mula estructural:



- 10      en presencia de carbonato de cesio, para for-  
mar un éster del ácido 2-(3-{2-[2-(bromo-  
fenil)oxazol-5-substituido-4-il]etoxi}-2-fe-  
noxi)etanoico, formando así un compuesto re-  
presentado por la siguiente fórmula estructu-  
ral:

ST  
400  
398



donde:

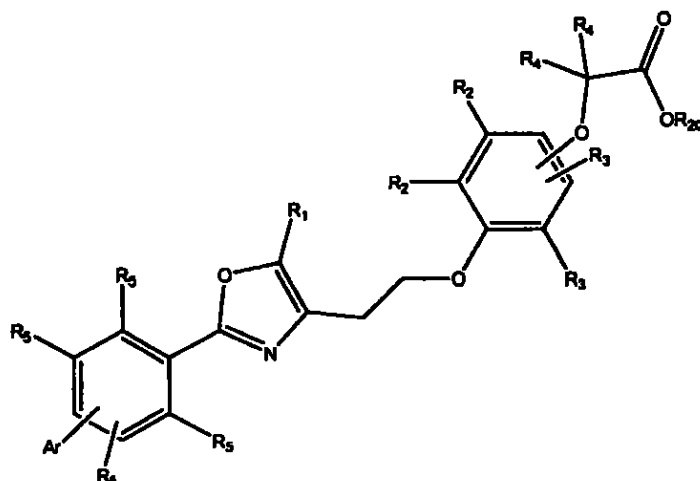
5 cada  $R_2$  es independientemente H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo, un cicloalquilo o, junto con el fenilo al que están unidos, forman naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo;

10 cada  $R_3$  es independientemente H, un alquilo C1-C6, un aril-alquilo C1-C6, un cicloalquil-alquilo C1-C4, un arilo o un cicloalquilo;

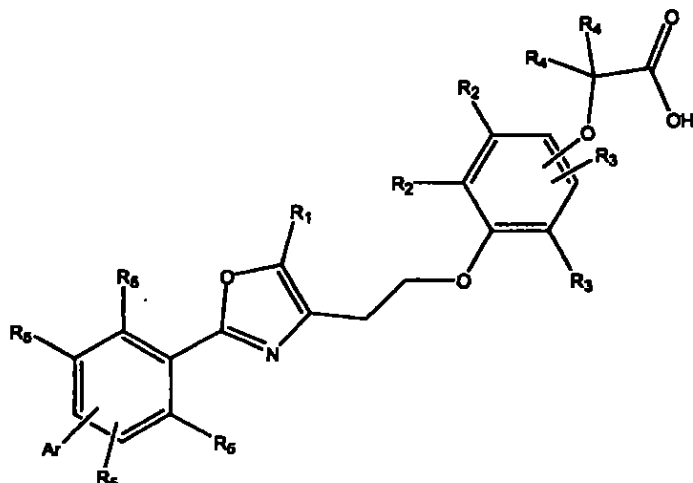
15 cada  $R_4$  es independientemente H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo, y

$R_{20}$  es un alquilo C1-C4; y

c) 20 tratar el éster del ácido 2-{3-[2-(2-bromofeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico con un ácido arilborónico en presencia de trifenilfosfina, acetato de paladio y carbonato de sodio, para formar un éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la siguiente fórmula estructural:



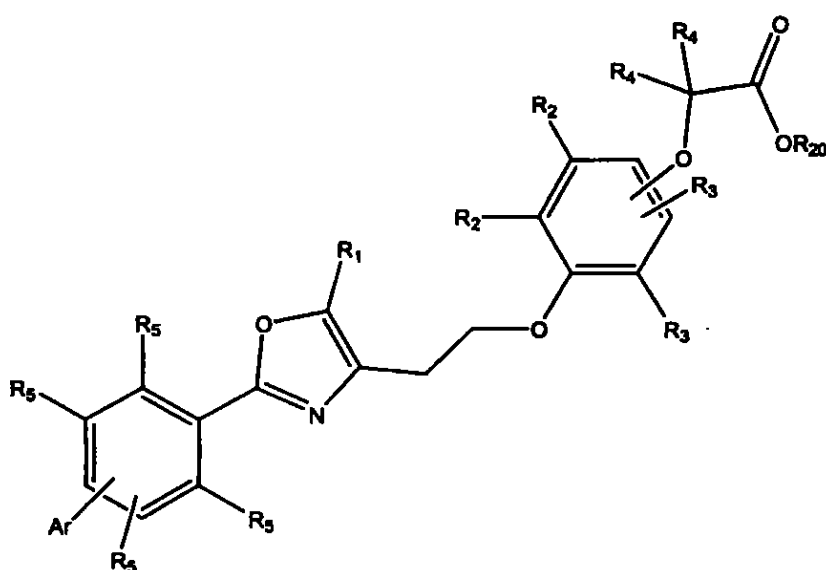
80. El método de la Reivindicación 79, que además incluye la etapa de tratar el éster del ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico con un hidróxido de metal alcalino para formar un ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la siguiente fórmula estructural:



81. El método de la Reivindicación 78, que incluye las etapas de:
- tratar el 2-(bromofenil)-4-(2-hidroxietil)-oxazol 5-substituido con un ácido arilborónico en presencia de trifenilfosfina, acetato



5



10

10

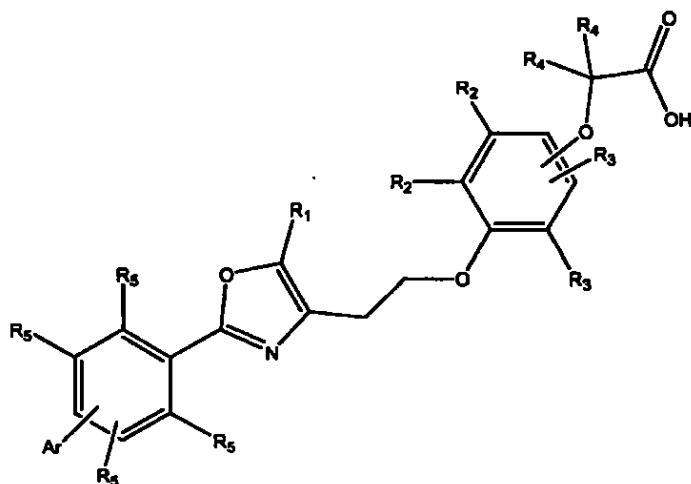
15

```
cloalquilo;
```

R<sub>4</sub> son cada uno, independientemente, H, un alquilo C1-C4, un arilo o bencilo, y

R<sub>7</sub> es un alquilo C1-C4.

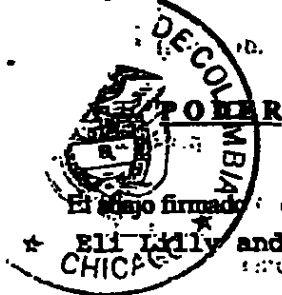
5                    82. El método de la Reivindicación 81, que  
además incluye la etapa de tratar el éster del ácido 2-  
{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-4-il)etoxi]-2-  
fenoxi}etanoico con un hidróxido de metal alcalino para  
formar un ácido 2-{3-[2-(2-arilfeniloxazol-5-substituido-  
10 4-il)etoxi]-2-fenoxi}etanoico representado por la si-  
guiente fórmula estructural:



MOSEASBME  
 RESPONSAARIO DEL TEXDO  
 2110 OCT 198  
 JEFE DE LEGALIZACIONES  
 SANITATE DE BOGOTA D.C.  
 17/10/1982

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.  
ABOGADOS**

Propiedad Industrial e Intelectual



domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis,  
Indiana 46285

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL, domiciliados en Santafé de Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud; que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

23 de agosto del 2.000.

en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América

**NOTARIZATION AND LEGALIZATION  
BEFORE COLOMBIAN CONSULATE IS  
REQUIRED.**

**BOGOTA - COLOMBIA**

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, marcas y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios.

For patents, designs, trademarks, emblems, commercial names. Licenses health registrations.

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned-

Eli Lilly and Company

from

Lilly Corporate Center  
Indianapolis, Indiana 46285

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL, from Santafé de Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions; make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

Given and signed this August 23, 2000

in INDIANAPOLIS, INDIANA USA

Signature

*Deputy General Patent Clerk*

Deputy General Patent Clerk.

over



58  
407  
405

Firmado, Agosto 23 del 2000

En Indianápolis, Indiana USA

Firmado, el Diputado General Consejero de Patente

FIRMA Y SELLO DEL NOTARIO PUBLICO CERTIFICANDO QUE LA FIRMA QUE

ANTECEDE ES CORRECTA Y VERDADERA,

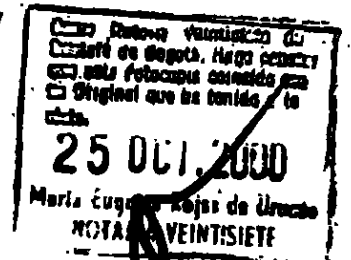
FIRMADO, LISA A SASSMAN, NOTARIO PUBLICO

COMISION No. 449769 MI COMISION EXPIRA EL 21 DE MARZO DEL 2007

RESIDENTE DEL CONDADO DE HAMILTON

*Clemencia Paredes Tejeda*  
TRADUCTORA OFICIAL INGLÉS - FRANCÉS - ESPAÑOL  
RES. MIN. JUSTICIA 6604 de 1979

*cto*



ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DE CARGO

ESTADO DE INDIANA

La suscrita, Sue Anne Gilroy, Secretaria del Estado de Indiana, POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICA que de acuerdo con los archivos de mi oficina, Lisa A. Sassman era en la fecha de la presente legalización, Agosto 23 del 2000, Notario Público para el Condado de Hamilton, que se le debe prestar credibilidad en todo tribunal.

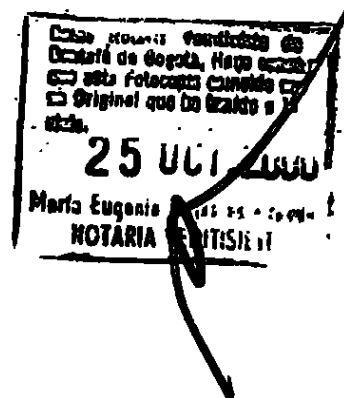
En testimonio de lo cual, firmo y sello con el Gran Sello del Estado de Indianápolis, el 29 de Septiembre del 2.000,

Firmado, Sue Anne Gilroy, Secretario del Estado

Firmado, por el Diputado,

*Clemencia Paredes Tejada*  
TRADUCTORA OFICIAL INGLES - FRANCÉS - ESPAÑOL  
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

*ab*



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA

LEGALIZACION No. 551338

FECHA: 18 DE OCTUBRE DE 2000

EL JEFE DE LEGALIZACIONES DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Clemencia Paredes Tejada  
TRADUCTORA OFICIAL INGLES-FRANCES-ESPAÑOL  
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

Este documento es  
original de Bogotá, y no es  
una fotocopia, con lo que  
se Original que he tenido a la  
vista.  
25 OCT 2000  
María Eugenia Rojas de...  
NOTARIA VEINTI...  
NOTARIA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
4:58 207  
Clemencia Paredes  
Cuya firma aparece en el  
DOCUMENTO DE SERPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
2000 OCT 23 11:25:59  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.  
ABOGADOS**

Propiedad Industrial e Intelectual

**PODER**

El abajo firmado

LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
domiciliado en

10275 Science Center Drive,

San Diego, California 92121

por el presente conferimos poder amplio y suficiente a HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL, domiciliados en Santafé de Bogotá, Colombia, para solicitar de las oficinas y autoridades correspondientes la obtención de registros, renovaciones, traspasos y en general todo lo relacionado con el mantenimiento, obtención y protección de sus marcas de fábrica, denominaciones comerciales, marcas de comercio y patentes, licencias sanitarias a cuyo efecto le faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios en cumplimiento del objeto indicado; elevar solicitudes, descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos; abonar todos los impuestos y cuotas de cualquier otros pagos determinados por la Ley; recibir todos los documentos presentados, solicitar testimonios, desistir y enmendar solicitudes, cobrar y percibir para oponerse y protestar contra cualquier solicitud, que a juicio del apoderado, pudieran prestarse a confusión o infringir o de cualquier modo perjudicar las marcas, denominaciones o patentes del Mandante. A los mandatarios se les otorga autorización amplia y bastante para contestar todos los reclamos y las demandas presentadas ante autoridades administrativas y judiciales, desistir de procedimientos, transar conflictos, pudiendo así mismo sustituir este Poder en todo o en parte y revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado hoy

17 de agosto del 2.000

en San Diego, California

NOTARIZATION AND LEGALIZATION  
BEFORE COLOMBIAN CONSULATE IS  
REQUIRED.

**BOGOTA - COLOMBIA**

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica de comercio y servicio, entes y nombres comerciales. Licencias y registros sanitarios

For patents, designs, trademarks, emblems, commercial names. License health registrations.

**POWER OF ATTORNEY**

The undersigned

Ligand Pharmaceuticals Incorporated

from  
10275 Science Center Drive  
San Diego, California 92121

hereby grant full and sufficient Power of Attorney to HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o TINEKE STOL, from Santafé de Bogotá, Colombia, to apply to the proper officers and authorities for the issue of registrations, renewals, assignments, proofs of renewals and in general all that is related to the maintenance, obtention and protection of its trademarks, tradenames, commercial marks, patents and sanitary licenses; to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the object stated; to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections; pay taxes and other charges required by law; apply for certifications, receive documents and take testimony abandon and amend applications and collect refunds; to oppose, ask for the cancellation of and protest any application or registration which in their judgment could lend to confusion or could be considered an infringement or could in any form prejudice the undersigned's trademarks, tradenames, patents and commercial marks. To the said mandatory sufficient Power is granted hereby to answer in the matter of all claims and demands that maybe presented, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise Power to abandon proceeding, settle conflicts, substitute these present in whole or in part and revoke such substitutions.

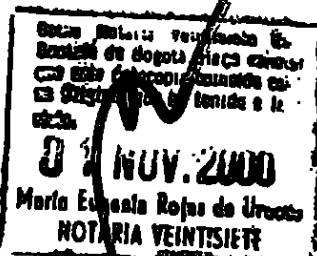
Given and signed this 17th day of August

in San Diego, California

Signature

Paul V. Maier

Sr. Vice President and CFO



OVE

**HUMBERTO RUBIO & CIA LTDA.**  
**ABOGADOS**

Propiedad Industrial e Intelectual

**CERTIFICADO NOTARIAL (Individuo)**

A los        días del mes de        19        ante  
mi, Notario Público de compareció personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que  
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento  
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal  
para otorgarlo.

**CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)**

Hoy 17 de        de Agosto 19 2000  
compareció(eron) personalmente

**Paul V. Maier**

a quien(es) conozco como la(s) persona(s) que  
firma(n) este documento en representa- ción de la  
sociedad/compañía denominada  
**LIGAND PHARMACEUTICAL INCORPORATED**

Certifico:

a) Que

**Paul V. Maier**

es una sociedad/compañía legalmente constituida  
y existente de acuerdo con las Leyes de

**California**

b) Que el domicilio de dicha sociedad/compañía  
es

c) Que el objeto u objetos para los cuales se  
otorga el presente poder están comprendidos  
dentro del objeto social de la mencionada  
sociedad/compañía.

d) Que **Paul V. Maier**

está autorizado para otorgar el presente poder. Lo  
anterior está probado por medio de los siguientes  
documentos, que certifico he visto:

Ciudad        hoy de  
de 19

Notario Público

**NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)**

On this    day of        19        before me, a  
Notary Public of        personally  
appeared to  
me known, and known to me to be the person(s)  
who executed that foregoing document, and who  
has (have) legal capacity to execute it.

**NOTARIAL CERTIFICATE (Corporation)**

On this 17    day of August 19 2000  
personally appeared        #

**Paul V. Maier**

whom I know to be the person(s) who signed this  
document as representative(s) of the  
corporation/company named

**LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED**

I Certify:

a) That **Paul V. Maier**

is a corporation/company legally constituted and  
in existence accordance with the law of  
**California**

b) That the domicile of said corporation/company  
is

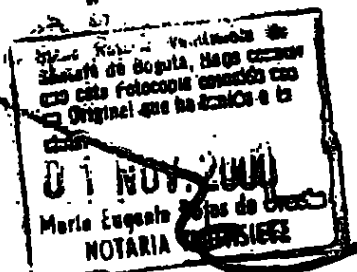
c) That the purpose or purposes for which the  
present Power of Attorney is granted are  
comprised within the object set forth in the  
charter of the mentioned corporation/company.

d) That Mr(s). **Paul V. Maier**

is authorized to grant the present Power of  
Attorney. The aforementioned was duly proven  
through the following documents and I duly verify  
having seen them.        State

This 17    day of August 19 2000

Public Notary



62  
411  
409

Como Notaria Veintisiete de  
Estado de Oregon, hago constar  
que este fotocopia coincide con  
el Original que he tenido a la  
vista.  
9 NOV. 2000  
Maria Eugenia Rojas de Urzua  
NOTARIA VEINTISIETE



**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA**  
Los Angeles, California

000085

Los Angeles, OCTUBRE 25-2000

Nº \_\_\_\_\_

El suscrito Cónsul de Colombia  
**CERTIFICA:**

Que la persona BILL JONES  
quien autoriza el presente documento, ejerce legalmente, las funciones  
de SECRETARIO DE ESTADO DE CALIFORNIA y que la firma y sello que  
aparecen en el documento como suyos son lo que usa y acostumbra  
en sus actos oficiales.

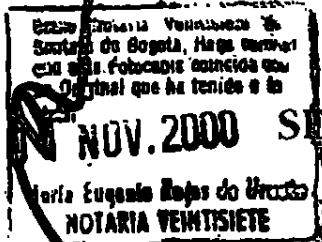
- ☒ Para su validez en Colombia este documento requiere de  
traducción, de acuerdo con lo establecido por el Ministerio de  
Relaciones Exteriores.
- ☐ El Cónsul tuvo ante sí los documentos que prueban lo certificado  
en el documento.
- ☐ De acuerdo con certificación expedida por el Notario, no fueron  
presentados los documentos que prueban lo afirmado.

COLOMBIA  
CONSULADO

Samir M. J.  
Firma y sello

62 412  
410

# State of California



SECRETARY OF STATE

I, BILL JONES, Secretary of State of the State of California, hereby certify:

That, JODI Y. BARDER whose name appears on the annexed certificate of acknowledgment, proof or affidavit, was, on August 17, 2000, a duly commissioned, qualified and acting NOTARY PUBLIC, in the State of California, empowered to act as such Notary in any part of this State and authorized to take the acknowledgment or proof of powers of attorney, mortgages, deeds, grants, transfers, and other instruments of writing executed by any person, and to give a certificate of such proof or acknowledgment, endorsed on or attached to the instrument, and to take depositions and affidavits and administer oaths and affirmations in all matters incident to the duties of the office or to be used before any court, judge, officer, or board.

I FURTHER CERTIFY that the seal affixed or impressed on the annexed certificate, proof or affidavit is the official seal of said Notary Public and it appears that the name subscribed thereon is the genuine signature of the person aforesaid, his (or her) signature being of record in this office.

In Witness Whereof, I execute  
this certificate and affix the  
Great Seal of the State of  
California this 10th  
day of October 2000.



*Bill Jones*  
BILL JONES  
Secretary of State

BY *[Signature]* QSP 99 21639

Este Notario Publico A.  
 Remite en copia legalizada  
 con este fotocopia legalizada con  
 el Original que se exhibe a la  
 vista.  
**01 JUL 2000**  
 Maria Eugenia Rojas  
 NOTARIA VEINTISIETE

MINISTERIO DE RELACIONES  
 EXTERIORES

463692  
*Teodoro Rojas*  
 CUYA FIRMA APARECE EN EL  
 DOCUMENTO DESEMPEÑA  
 LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME  
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL 31 10 3-02

JEFE DE LEGALIZACIONES  
 SANTA FE DE BOGOTA D.C.

# CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Diego } ss.

On August 17, 2000 before me,

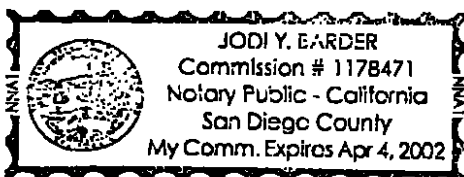
Jodi Y. Barden  
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared Paul V. Marin

Name(s) of Signer(s)

☒ personally known to me

☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence



to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Place Notary Seal Above

Jodi Y. Barden  
Signature of Notary Public

## OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

### Description of Attached Document

Title or Type of Document: \_\_\_\_\_

Document Date: \_\_\_\_\_

Number of Pages: \_\_\_\_\_

Signer(s) Other Than Named Above: \_\_\_\_\_

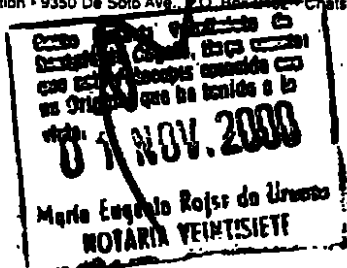
### Capacity(ies) Claimed by Signer

Signer's Name: \_\_\_\_\_

- ☐ Individual
- ☐ Corporate Officer — Title(s): \_\_\_\_\_
- ☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
- ☐ Attorney in Fact
- ☐ Trustee
- ☐ Guardian or Conservator
- ☐ Other: \_\_\_\_\_

Signer Is Representing: \_\_\_\_\_

RIGHT THUMBPRINT  
OF SIGNER  
Top of thumb here



65  
411  
412  
Firmado, Paul V Maier

Vice-presidente

**ESTADO DE CALIFORNIA**

**SECRETARIO DE ESTADO**

El suscrito, BILL JONES, Secretario del Estado del Estado de California, certifica por el presente que

JODI Y. BARDER, cuyos nombres aparecen en el certificado anexo de reconocimiento, prueba de declaración, era el 17 de Agosto del 200, un NOTARIO PUBLICO en servicio, debidamente comisionado y actuante para el Estado de California, con poder para actuar como notario en este Estado y autorizado para tomar declaraciones, poderes de abogados, escrituras, hipotecas, concesiones, transferencias y otros instrumentos ejecutados en persona o por medio de un certificado endosado a anexo al instrumento y para tomar los juramentos en todos sus deberes o para ser utilizados en cualquier corte, por cualquier juez, oficial o junta.

ADEMAS CERTIFICO que el sello impuesto en el certificado anexo, prueba de declaración es el sello oficial de dicho notario público y que su firma es correcta y verdadera.

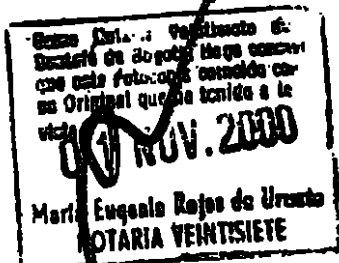
Firmado, el 10 de octubre del 2000

El Secretario del Estado Bill Jones

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES No. 463692

FECHA OCTUBRE 31 DEL 2000

EL JEFE DE LEGALIZACIONES DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.



Clemencia Paredes Tejeda  
TRADUCTORA OFICIAL INGLES - FRANCES - ESPAÑOL  
RES. MIN. JUSTICIA 6694 de 1978

*CP*

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*Alencara*  
379743

CUY FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS:

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD

2000 NOV -1 A 11-21

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Notaria María Eugenia Rojas de Urrego  
Bogotá, D.C.  
CDO esta fe pública otorgada en  
su Original que he tenido a la  
vista.  
01 NOV 2000  
María Eugenia Rojas de Urrego  
NOTARIA CEN-751571

66-415  
413

Señor  
**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
E. S. D.

REF. Expediente: 00-063.829  
Patente de Invención: "MODULADORES DE LOS  
RECEPTORES ACTIVADOS DEL  
PROLIFERADOR DE  
PEROXISOMAS"  
Titulares: ELI LILLY AND COMPANY  
LIGAND PHARMACEUTICALS  
INCORPORATED

DESTINO: 09

Humberto RUBIO GAMACHO, mayor de edad, vecino de Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía numero 17'192.062 de Bogotá. Abogado en ejercicio portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007, expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, en carácter de apoderado de las Sociedades ELI LILLY AND COMPANY y LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED; encontrándome dentro del termino legal establecido en el Artículo 4º del Convenio de París, me permito anexar los siguientes documentos:

- 1.- Copia certificada de la Solicitud No. 60/151,162 de 27 de agosto de 1.999, expedida por la Autoridad Competente, junto con su respectiva traducción al Castellano; base de la prioridad reivindicada en la solicitud de registro de la Patente de Invención citada en la referencia; todo de conformidad con el Artículo 4º del Convenio de la Unión de París y el Concepto 5 de enero de 1.999 de la SIC.

Atentamente,

Original Firmado  
Por Humberto Rubio

HUMBERTO RUBIO GAMACHO  
C.C. 17'192.062 de Bogotá  
T.P. 50.007 Consejo Superior  
de la Judicatura  
COD 4134

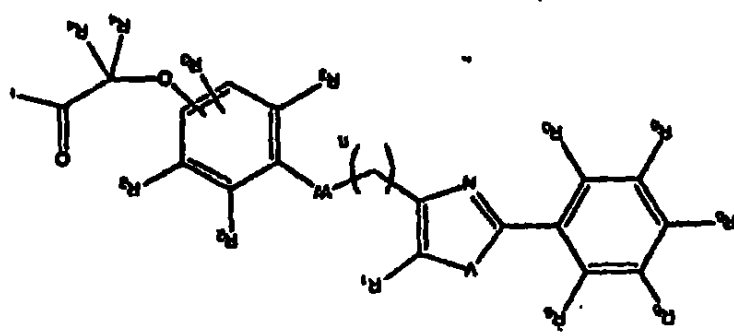
00/1142-1143-01/PI

Nota:

El Arte final, 12x12 cm, fue retrado  
del folio 4/6.

Abril 16/02

2 416  
414



Nota:

Los folios: 417 tarjeta de archivo temático,  
418 Tarjeta de archivo de propietarios y 419,  
Extracto para publicación, fueron retirados.

Abril 16/02

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 120

Radicación no 00-63829

Concepto Técnico no 023

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/41

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Se modifica el título de la invención, folio 350  
Se anexan nuevas páginas del capítulo descriptivo folios 352-  
362 y nuevo capítulo reivindicatorio folios 363- 403, que reem-  
plazan los originalmente presentados. Se anexa arte final  
EXAMINADOR TÉCNICO folio 416, Tarjeta de archivo temático folio 417  
202038 Tarjeta de archivo de propietarios folio 418 y  
Nuevo Extracto para publicación folio 419.

Bogotá D. C., Abril 16/02



416

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

Folio 421

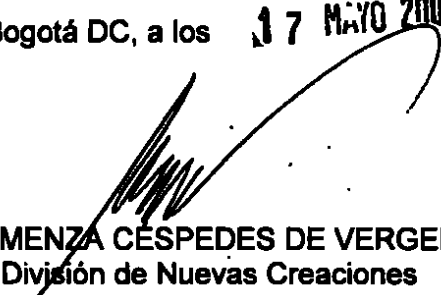
2020  
Bogotá DC

Doctor  
**HUMBERTO RUBIO CAMACHO**  
Apoderado

|             |                |          |
|-------------|----------------|----------|
| REFERENCIA: | Radicación No. | 00-63829 |
|             | Trámite        | 002      |
|             | Evento         | 001      |
|             | Actuación      | 416      |
|             | Oficio No.     | 945      |
|             | Folios         | 001      |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cumplase  
Dado en Bogotá DC, a los **17 MAYO 2002**

  
**ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, DC, **Marzo 28/03** El extracto de esta solicitud fue publicado en el número **520** de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha **27-09-2002** El término hábil señalado por la ley expiró el **26-12-02** y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros

Commutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

202042