



No. 03-039013- -00007-0000

Fecha: 2008-06-09 16:51:19 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 19

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 03.039.013

Solicitud de patente de invención titulada: "AGONISTAS DEL RECEPTOR ALFA
ACTIVADO DEL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS."

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY.

RESPUESTA AL OFICIO No. 3500 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 72,
DE FECHA 7 DE MARZO DE 2008
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio radicado al momento de radicar esta solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

2
1036

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene las siguientes modificaciones:

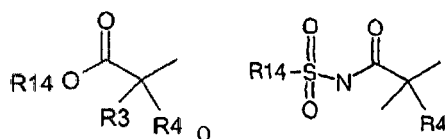
Reivindicación original	Modificaciones
1	En (d) en el sustituyente X, se elimina la posibilidad de reemplazar alguno de los átomos linker alquileo C ₂ -C ₅ por O, N o S. En (e) y (f) se ilustran las formulas de los posibles sustituyentes para Y y E.
2-6	Eliminadas
2-6 (nuevas)	Constituyen limitaciones de la Reivindicación 1.
7	Ahora depende únicamente de la Reivindicación 1.
10	Ahora depende únicamente de la Reivindicación 1 y el sustituyente X, se elimina la posibilidad de reemplazar alguno de los átomos linker alquileo C ₂ -C ₅ por O, N o S.
12	Ahora depende únicamente de la Reivindicación 11.
13	Ahora depende únicamente de la Reivindicación 12.
14	Ahora depende únicamente de la Reivindicación 1 y el sustituyente X, se elimina la posibilidad de reemplazar alguno de los átomos linker alquileo C ₂ -C ₅ por O, N o S.
15	Ahora depende únicamente de las Reivindicaciones 1, 10 o 14.
16	Ahora depende únicamente de la Reivindicación 15.
17-18	Ahora dependen únicamente de la Reivindicación 1.
27-34	Eliminadas
35-37	Reenumeradas como nuevas Reivindicaciones 27-29.
38-50	Eliminadas
51	Reenumerada como nueva Reivindicación 30.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

3
1037

2. a- El Examinador establece que el capítulo reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo adiciona materia que no está comprendida en la solicitud original, en particular, en cuanto a la nueva definición del sustituyente E.

b- En atención a lo anterior debo anotar que las sustituciones propuestas para E, incluyendo el grupo $R_{14}OCOC(CH_3)R^3R^4$, hacen parte de la divulgación original de la presente invención. En ese sentido, llamo respetuosamente la atención del examinador al capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud, en el cual las Reivindicaciones 9 y 10, indica que E puede ser:



Así pues, que contrario a lo que afirma el Examinador la materia objeto de reclamación en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, si fue divulgada desde el momento en el que se presentó la solicitud y por lo tanto me permito insistir en la definición del sustituyente E, en el que se incluye el grupo previamente ilustrado.

3. a- El Examinador manifiesta que las reivindicaciones no fueron limitadas, simplemente reorganizadas y por lo tanto las objeciones elevadas al respecto en el primer examen de fondo se mantienen.

b- Difiero respetuosamente del Examinador, en tanto que el alcance de las reivindicaciones fue limitado drásticamente. Las definiciones de E fueron eliminadas en su mayoría y las reivindicaciones 4-11, 34-37, 47-68, 72, 75-79, 82-84 y 94 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo.

Adicionalmente, deseo subrayar que la SIC, basado en apreciaciones subjetivas no puede privar al inventor de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo que desarrolló sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención. En el presente caso una persona medianamente versada en la materia puede entender sin ambigüedad el alcance de la invención.

ii) Ahora bien, con el único propósito de facilitar el trámite de la presente invención y sin que esto signifique una aceptación de los argumentos del Examinador, me permito anotar que

el Capítulo Reivindicatorio adjunto a la presente comunicación, ha sido limitado nuevamente, tal como se explicó detalladamente en el numeral 1 de la presente invención.

4. a- El Examinador argumenta nuevamente que los documentos WO96/35680 (D1) y WO99/08501 (D2) afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. Adicionalmente, el Examinador indica que el documento US5.112.983 (D3) afecta la novedad del proceso para obtener los compuestos de la invención reclamados en las reivindicaciones 38-40. En cuanto a D1, el Examinador anota que las sustituciones: X=C2-C5 y X=S no fueron removidas del Capítulo Reivindicatorio.

b- i) En primer lugar, me permito subrayar que las Reivindicaciones 38-40 originales, dirigidas al proceso de síntesis, fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado, con lo que se supera la objeción de novedad elevada por el Examinador, a la luz de D3.

ii) En relación a D1, el Examinador aparentemente no entendió las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, en respuesta al primer examen de fondo. La presente invención se limitó a compuestos en donde el linker X es C2-C5 alquil, mientras que D1 contempla compuestos donde dicho linker presenta un único átomo de carbono que puede ser reemplazado por O ó S. Adicionalmente en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, adjunto al presente memorial, X solo puede ser un grupo alquileo de 2 a 5 átomos de carbono y no contempla el reemplazo de ninguno de dichos carbonos por S ú O.

Ahora bien, teniendo en cuenta lo anterior y que para elevar objeciones de novedad contra una solicitud de patente de invención, el arte previo citado debe mencionar explícitamente la invención, incluyendo todas y cada una de sus características esenciales y, siendo que el Examinador no hace referencia a los antecedentes que contienen explícitamente todos los elementos de las reivindicaciones afectadas, indicando los pasajes donde se encuentra cada uno de ellos¹, es evidente que los compuestos de la invención son efectivamente diferentes a los compuestos revelados en D1, por lo que la materia contenida en el Capítulo Reivindicatorio Modificado es novedosa respecto del arte previo citado por el Examinador.

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO, Secretaria de la Comunidad Andina, 2004. ISBN 9978-43-855-6. Sección 9.4.

S 1039

iii) En cuanto a la afectación de nivel inventivo, basada en la divulgación de D2, me permito subrayar nuevamente que los compuestos allí revelados corresponden únicamente a pirimidin-4-[ti]onas. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, en la búsqueda de agentes antineoplásicos siguiendo las enseñanzas de D1 y/o D2, estaría motivada a desarrollar compuestos basados únicamente en un núcleo de pirimidina-4[ti]ona, donde los anillos aromáticos estén unidos a través de un átomo de S u O.

Adicionalmente, como el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo químico deben ser consideradas inventivas cuando el compuesto presenta una estructura inesperada (no predecible) y cuando exhibe un efecto sorprendente². En ese sentido, al no existir en ninguna de las referencias citadas sugerencia alguna que pudiera motivar a la persona versada en la materia a incluir un grupo alquileo C₂-C₅ como puente de unión, ni a eliminar los átomos de S u O en dicho puente se establece que la estructura de los compuestos de la presente invención no es predecible.

Por otra parte, como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, pequeños cambios estructurales pueden conducir a grandes cambios en la actividad, hasta el punto en que las propiedades biológicas finales de una molécula dada resultan completamente impredecibles. Es decir, nada en el arte previo sugiere que los compuestos de la presente invención, con las diferencias estructurales anteriormente ilustradas, resultarían activos como agonistas de PPAR α .

De acuerdo con lo anterior los compuestos químicos de la presente invención son inventivos frente a los documentos citados por el Examinador y por lo tanto reúnen todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la Decisión 486.

5. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de la Oficina de Patentes de Estados Unidos (US7304062). Valga anotar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es equivalente a aquel concedido en Estados Unidos.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que

² Manual Andino de Patentes, OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN 9978-43-855-6.

dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.³

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 416 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto que no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

³ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

7
1041

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 41,442

FECHA : MAYO 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	330805	22/05/2008	4,537,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SDN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

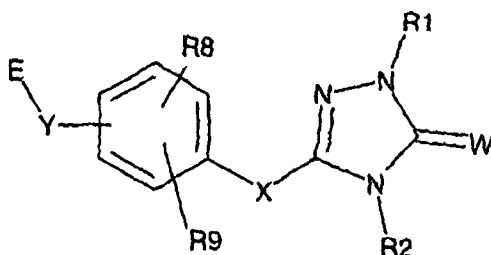
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

81042

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural I:

5



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10

(a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo, sustituido o insustituido, seleccionado entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente sustituido;

15

(b) W es O;

(c) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado del grupo constituido por alquilo C₁-C₆, alilo C₁-C₆, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, sulfonamida, amida, OR10 y cicloalquilo C₃-C₆;

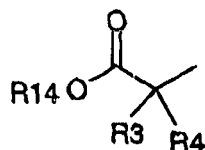
20

(d) X es un alquileno C₂-C₅ opcionalmente sustituido;

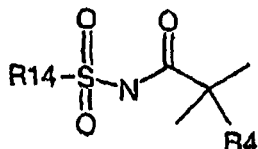
25

(e) Y es O, S, o NH; y

9
 1043



(f) E se selecciona del grupo constituido por A,
 C(R3)(R4)A,



5 (CH₂)_nCOOR19 donde el grupo (CH₂)_nCOOR19 está
 sustituido o sin sustituir con uno a tres
 sustituyentes, seleccionados independientemente del
 grupo constituido por, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-
 C₅, haloalquil C₁-C₅, halolacoxi C₁-C₅, nitro, ciano,
 10 CHO, hidroxí, ácido fenil alcanóico C₁-C₄, ariloxi,
 SO₂R7, SR7, benciloxi, alquilcarboxamido y COOH, donde
 R7 es alquil o haloalqui,

y,

donde

15

(i) n es 0, 1, 2 o 3,

(ii) A es un grupo funcional seleccionado del grupo
 constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃,
 carboxamida, sulfonamida sustituida o
 20 insustituida, acilsulfonamida sustituida o
 insustituida y tetrazol sustituido o no
 sustituido;

(iii) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado,
 alcoxi C₁-C₅, y

25

(iv) R4 es H, halo, un grupo sustituido o
 insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,
 alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆, arilalquilo C₀-
 C₄ y fenilo o R3 y R4 se combinan para formar

10

1044

un cicloalquilo C₃-C₄;

(v) R19 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, arilmetilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

5 (vi) R14 se selecciona del grupo que consiste en CF₃, fenil sustituido o sin sustituir, arilalquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C₁-C₆

10 (g) R8 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₄ y halo;

15 (h) R9 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquilenilo C₁-C₄, halo, arilo sustituido o insustituido, arilalquilo C₁-C₄ sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, alilo C₁-C₆, y OR10; y

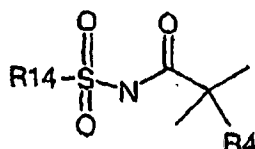
20 (i) R10 se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄,

2. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1, en el que E es A

3. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 2, en el que A es A es COOH.

25 4. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1, en el que Y es O

5. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1, en el que E es un grupo de fórmula



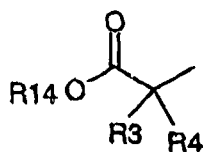
30

11

1045

Donde R14 se selecciona del grupo que consiste en CF₃,fenil sustituido o sin sustituir, aril-alquil-C₀₋₄ sustituido o sin sustituir, y alquil C_{1-C₆}

6. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1,
5 en el que E es un grupo de fórmula



donde R14 se selecciona del grupo que consiste en CF₃,fenil sustituido o sin sustituir, aril-alquil-C₀₋₄ sustituido o sin
10 sustituir, y alquil C_{1-C₆}

7. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1
en el que X es propileno.

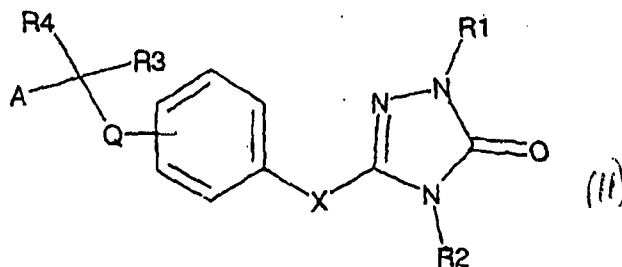
8. Un compuesto de la Reivindicación 1 que es ácido 2-[4-
15 [3-[2,5-dihidro-1-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-1H-1,2,4-
triazol-3-il]propil]fenoxi]-2-metil-propanoico.

9. Un compuesto de la Reivindicación 8 que es ácido 2-[4-
20 [3-[2,5-dihidro-1-[(4-metilfenil)metil]-5-oxo-1H-1,2,4-
triazol-3-il]propil]fenoxi]-2-metil-propanoico

cristalino que tiene un patrón de difracción de rayos X
que comprende al menos uno de los siguientes picos: 13,2
+/- 0,2, 15,9 +/- 0,2, 20,7 +/- 0,2 y 24,1 +/- 0,2 en 2θ
cuando se obtiene a partir de una fuente de radiación de
25 cobre.

10. Un compuesto según la Reivindicación 1, que está
representado por la siguiente fórmula estructural:

12
1046



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5
- (a) R1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₈, alrilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cilcoalquilarilalquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente sustituido;
- 10
- (b) R2 es H o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heteroarilo;
- (c) X es un alquilenos C₂-C₅;
- 15
- (d) Q es O o S;
- (e) A es un grupo funcional seleccionado del grupo constituido por carboxilo, alquilnitrilo C₁-C₃, carboxamida, sulfonamida sustituida o insustituida, acilsulfonamida sustituida o insustituida y tetrazol sustituido o insustituido;
- 20
- (f) R3 es H, alquilo C₁-C₅ sustituido o insustituido, alcoxi C₁-C₅; y
- (g) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄.
- 25

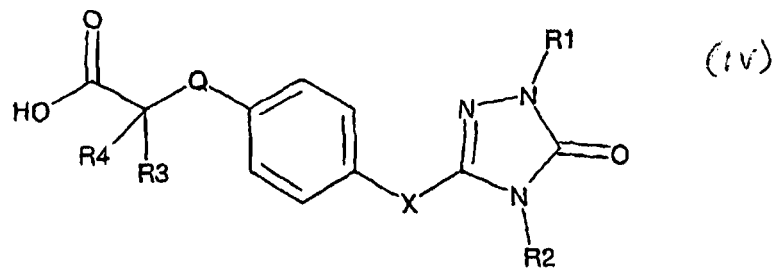
13
1047

11.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 10
en el que A es COOH.

12.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 11
5 en el que R3 es metilo.

13.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 12
en el que R4 es metilo.

10 14.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1,
que está representado por la fórmula estructural:



15 y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente
aceptables del mismo, en la que:

(a) R1 se selecciona del grupo constituido por
hidrógeno, un grupo sustituido o insustituido
seleccionada entre alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-
C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄, cicloalquilaril C₃-
C₆-alquilo C₀-C₂, y -CH₂-C(O)-R17-R18, en la que
R17 es O o NH y R18 es bencilo opcionalmente
sustituido;

(b) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido
seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo
C₃-C₆ y heteroarilo;

(c) X es un puente de unión alquileno C₁-C₅
opcionalmente sustituido;

(d) Q es O o S;

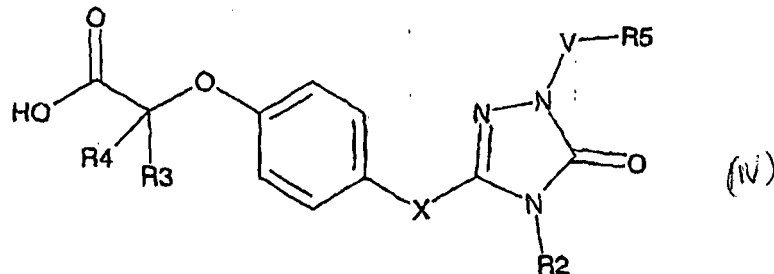
14
1048

- (e) R3 es H, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅; y
- (f) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄.

15.Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1, 10 o 14 en el que R1 se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, arilalquilo C₀-C₄, heteroarilalquilo C₀-C₄ y cicloalquilaril C₃-C₆-alquilo C₀-C₂ sustituido o insustituido.

16.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 15 en el que R1 es arilo sustituido.

17.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1 que está representado por la siguiente fórmula estructural:



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

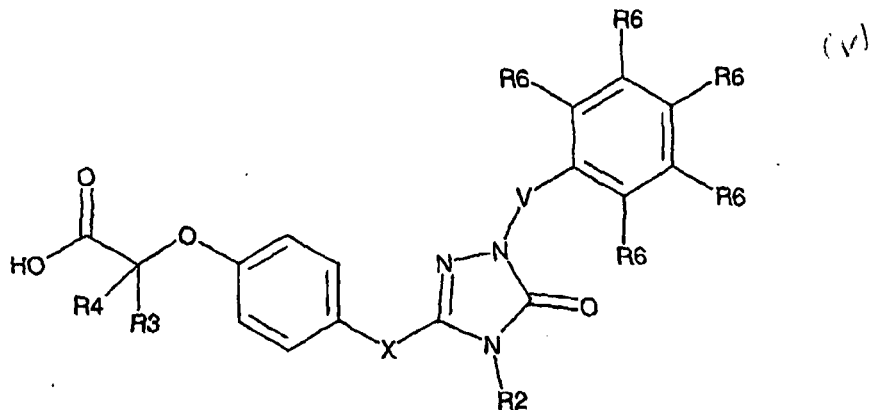
- (a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y heteroarilo;
- (b) X es un alquileno C₂-C₅ opcionalmente sustituido;
- (c) R3 es H, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ saturado o

15
1049

insaturado;

- (d) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄;
- (e) V es un enlace o un grupo alquilenos C₁-C₃ sustituido o insustituido; y
- (f) R5 es un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre grupos arilo, heteroarilo y cicloalquilo.

18. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1 que está representado por la siguiente fórmula estructural:



y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- (a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- (b) X es un alquilenos C₂-C₅ opcionalmente sustituido;
- (c) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅;
- (d) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅,

16
1050

alcoxi C₁-C₅;

(d) R₄ es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R₃ y R₄ se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄,

(e) V es un enlace o un grupo alquilenos C₁-C₃ sustituido o insustituido; y

(f) R₆ es H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH en la que R₇ es alquilo o haloalquilo.

19.Un compuesto de la Reivindicación 18 en el que V es metileno.

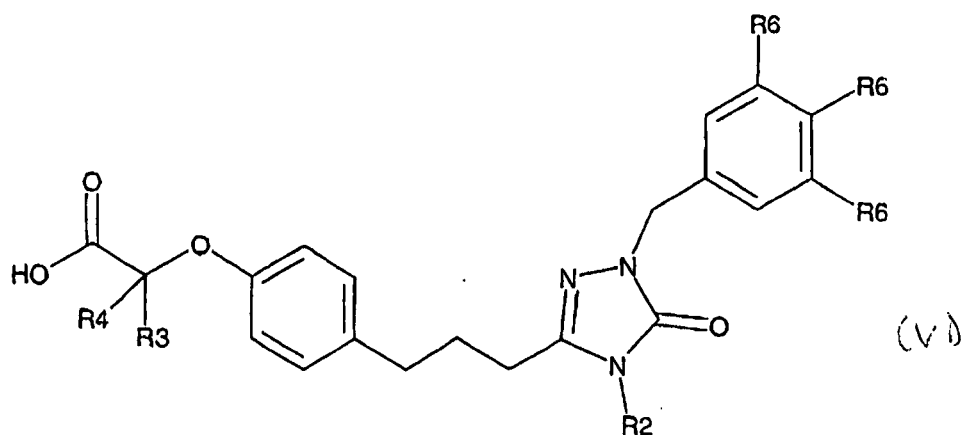
20.Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 18 en el que X es propileno.

21.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 20 en el que R₃ es metilo.

22.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 21 en el que R₄ es metilo.

23.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1 que está representado por la siguiente fórmula estructural:

17
1051



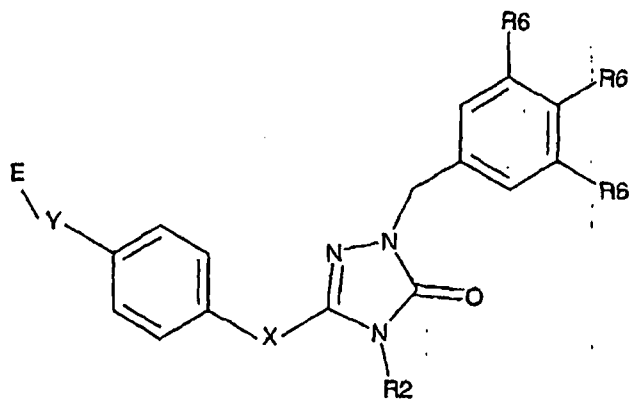
y las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 (a) R2 es H o un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆;
- (b) R3 es H, alquilo C₁-C₅ saturado o insaturado, alcoxi C₁-C₅,
- 10 (c) R4 es H, halo, un grupo sustituido o insustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ y fenilo, o R3 y R4 se combinan para formar un cicloalquilo C₃-C₄; y
- 15 (d) R6 se selecciona independientemente del grupo constituido por H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇, SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH en la que R7 es un
- 20 alquilo o haloalquilo.

24. Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula estructural:

25

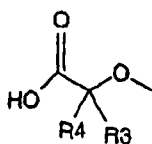
18
1052



en la que R6 se selecciona independientemente del grupo
constituido por H, OH, alquilo C₁-C₅, alcoxi, halo,
5 haloalquilo, haloalcoxi, nitro, fenilo, ariloxi, SO₂R₇,
SR₇, ciano, benciloxi, fenoxi, alquilcarboxamido o COOH
en la que R7 es un alquilo o un haloalquilo.

25.Un compuesto según se reivindica en cualquiera de las
10 Reivindicaciones 1, o 24 en el que hay dos sustituyentes
R6 sustituidos independientemente seleccionados del
grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₅, Cl, F,
OCH₃, CF₃ y SCF₃.

15 26.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 25
en el que EY es



27.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 1
20 en el que dicho compuesto está radiomarcado.

28.Un compuesto según se reivindica en la Reivindicación 27
en el que dicho compuesto está tritiado.

19
1053

29.Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 u 8, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

30.Un compuesto en la Reivindicación 1 en el que E se selecciona del grupo constituido por C(R3)(R4)A o (CH₂)_nCOOH sustituido o insustituido.

10

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



1054

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification⁶ : A61K 31/42, C07D 263/30	A1	(11) International Publication Number: WO 96/13264 (43) International Publication Date: 9 May 1996 (09.05.96)
(21) International Application Number: PCT/US95/14100 (22) International Filing Date: 31 October 1995 (31.10.95) (30) Priority Data: 08/332,667 1 November 1994 (01.11.94) US (60) Parent Application or Grant (63) Related by Continuation US 08/332,667 (CON) Filed on 1 November 1994 (01.11.94) (71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DOMINIANNI, Samuel, James [US/US]; 6010 East 56th Street, Indianapolis, IN 46226 (US). FITCH, Lora, Louise [US/US]; 5720 Susan Drive, East, Indianapolis, IN 46250 (US). SCHMIEGEL, Klaus, Kurt [US/US]; 4507 Staughton Drive, Indianapolis, IN 46226 (US).	(74) Agent: LAMMERT, Steven, R.; Barnes & Thornburg, 1313 Merchants Bank Building, 11 South Meridian Street, Indianapolis, IN 46204 (US). (81) Designated States: AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS (57) Abstract Antihyperglycemic compounds selected from the group consisting of C-substituted pentacycloazoles and N-alkyl-substituted pentacycloazoles.		

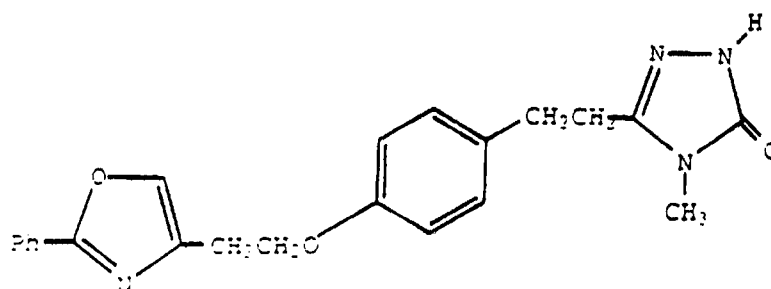
-30-

Example 9

Preparation of:

4-Methyl-5-((2-(2-phenyl-4-oxazolyl)ethoxy)phenyl)-2-ethyl-1,2,4-triazolin-3-one.

5

Part 2

Preparation of:

10 4-(2-(2-Phenyl-4-oxazolyl)ethoxy)phenyl-3-propanoic acid hydrazide.

A stirred solution of 15.15 gm 2-(2-phenyl-4-oxazolyl)ethanol, 14.42 gm methyl 4-hydroxydihydrocinnamate, 20.98 gm triphenyl phosphine and 200 mL anhydrous THF was

15 treated dropwise with 12.6 mL diethyl azodicarboxylate over 15 minutes, allowing the temperature to rise spontaneously to 50-60°C. The solution was stirred at ambient temperature for 48 hours, treated with 2 mL 30% H₂O₂ and evaporated in vacuo. The residue was dissolved in 250 mL of EtOAc and the solution

20 washed successively with 2N NaOH, H₂O, brine and dried over MgSO₄. After removal of solvent the residue was chromatographed over silica to provide 21.93 gm (78%) of ester mp 47-48°C. A solution of 3.51 gm of ester in 25 mL of MeOH was treated with 4 mL 85% hydrazine hydrate, 0.1 gm

25 NaOMe and refluxed 2 hours. The cooled mixture was diluted with H₂O and the solid filtered. The solid was washed with

-58-

TABLE

Example No.	Dose	BG%
1	.05	46%
2	.03	43%
3	.03	59
4	.05	49.5%
5	.03	27.4%
6	.05	39.5%
7	.03	23%
8	.03	70.5%
8A*	.03	97.6%
9	.03	55%
9A*	.05	82%
10	.05	46.1%
11	.05	51%
11A*	.05	109%
12	.03	43%
13	.03	40.7%
14	.05	34.7%
15	.03	40%
16	.03	47%
17	.05	41.8%
18	.03	57%
19	.03	54.4%
20	.03	28.2%
21	.03	53%
21A*	.03	99.5%
Ciglitazone**	0.1	64%

* are comparative Examples to show
criticality of structure
** control experiment



PCT

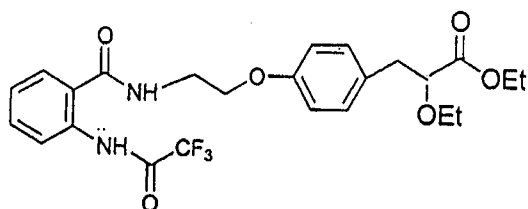
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification : Not classified	A2	(11) International Publication Number: WO 99/08501 (43) International Publication Date: 25 February 1999 (25.02.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/22568 (22) International Filing Date: 26 October 1998 (26.10.98) (30) Priority Data: 60/082,825 23 April 1998 (23.04.98) US (71) Applicants: DR. REDDY'S RESEARCH FOUNDATION [IN/IN]; 7-1-27, Ameerpet, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 016 (IN). REDDY-CHEMINOR, INC. [US/US]; 66 South Maple Avenue, Ridgewood, NJ 07450 (US). (72) Inventors: LOHRAY, Vidya, Bhushan; 7-1-27 Ameerpet, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 016 (IN). LOHRAY, Braj, Bhushan; 7-1-27 Ameerpet, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 016 (IN). PARASELLI, Rao, Bheema; 7-1-27 Ameerpet, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 016 (IN). RAMANUJAM, Rajagopalan; 7-1-27 Ameerpet, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 016 (IN). CHAKRABARTI, Ranjan; 7-1-27 Ameerpet, Hyderabad, Andhra Pradesh 500 016 (IN). (74) Agents: CORD, Janet, I.; Ladas & Parry, 26 West 61st Street, New York, NY 10023 (US) et al.		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>Upon the request of the applicant, before the expiration of the time limit referred to in Article 21(2)(a). Without international search report and to be republished upon receipt of that report. Without classification; title and abstract not checked by the International Searching Authority.</i>
(54) Title: NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND THEIR USE IN MEDICINE, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM (I) (57) Abstract The present invention relates to novel antiobesity and hypocholesterolemic compounds, their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutically acceptable compositions containing them. More particularly, the present invention relates to novel β-aryl-α-oxysubstituted alkylcarboxylic acids of general formula (I), their derivatives, their analogs, their tautomeric forms, their stereoisomers, their polymorphs, their pharmaceutically acceptable salts, their pharmaceutically acceptable solvates and pharmaceutically acceptable compositions containing them.		

Example 64

(±)-Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-[N-(2-trifluoroacetamido) benzoyl]aminoethoxy]phenyl]propanoate



The title compound (456 mg, 92%) was obtained from (±)-Ethyl 2-ethoxy-3-[4-[2-N-(2-aminobenzoyl)aminoethoxy]phenyl] propanoate (400mg, 1.0 mmol) obtained in preparation 6 and trifluoroacetic anhydride (314 mg, 1.5 mmol) by a similar procedure described in Example 63.

mp: 70-72°C.

¹H NMR (CDCl₃): δ 12.72 (bs, D₂O exchangeable, 1H), 8.60 (d, J = 8.30 Hz, 0.5H), 7.68 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.12 (m, 0.5H), 7.00 - 6.80 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 4.25 - 4.02 (m, 4H), 3.96 (t, J = 6.55 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 5.10 Hz, 2H), 3.70 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.20 (m, 1H), 2.95 (d, J = 6.55 Hz, 2H), 1.28 - 1.02 (m, 6H).

The compounds of the present invention lowered random blood sugar level, triglyceride, total cholesterol, LDL, VLDL and increased HDL. This was demonstrated by *in vitro* as well as *in vivo* animal experiments.

Demonstration of Efficacy of Compounds**A) *In vitro*****a) Determination of hPPAR α activity**

Ligand binding domain of hPPAR α was fused to DNA binding domain of Yeast transcription factor GAL4 in eucaryotic expression vector. Using superfect (Qiagen, Germany) as transfecting reagent HEK-293 cells were transfected with this plasmid and a reporter plasmid harboring the luciferase gene driven by a GAL4 specific promoter. Compound was added at different concentrations after 42 hrs of

- 91 -

transfection and incubated overnight. Luciferase activity as a function of compound binding/activation capacity of PPAR α was measured using Packard Luclite kit (Packard, USA) in Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 : 137 -141; Superfect Transfection Reagent Handbook. February, 1997. Qiagen, Germany).

b) Determination of hPPAR γ activity

Ligand binding domain of hPPAR γ 1 was fused to DNA binding domain of Yeast transcription factor GAL4 in eucaryotic expression vector. Using lipofectamine (Gibco BRL, USA) as transfecting reagent HEK-293 cells were transfected with this plasmid and a reporter plasmid harboring the luciferase gene driven by a GAL4 specific promoter. Compound was added at 1 μ M concentration after 48 hrs of transfection and incubated overnight. Luciferase activity as a function of drug binding/activation capacity of PPAR γ 1 was measured using Packard Luclite kit (Packard, USA) in Packard Top Count (Ivan Sadowski, Brendan Bell, Peter Broag and Melvyn Hollis. Gene. 1992. 118 : 137 -141; Guide to Eukaryotic Transfections with Cationic Lipid Reagents. Life Technologies, GIBCO BRL, USA).

Example No	Concentration	PPAR α	Concentration	PPAR γ
Example 27	50 μ M	5	1 μ M	19
Example 20	50 μ M	5	1 μ M	3

c) Determination of HMG CoA reductase inhibition activity

Liver microsome bound reductase was prepared from 2% cholestyramine fed rats at mid-dark cycle. Spectrophotometric assays were carried out in 100 mM KH₂PO₄, 4 mM DTT, 0.2 mM NADPH, 0.3 mM HMG CoA and 125 μ g of liver microsomal enzyme. Total reaction mixture volume was kept as 1 ml. Reaction was started by addition of HMG CoA. Reaction mixture was incubated at 37 °C for 30 min and decrease in absorbance at 340 nm was recorded. Reaction mixture without substrate was used as blank (Goldstein, J. L and Brown, M. S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. J. Lipid Res. 1984, 25: 1450 - 1461). The test compounds inhibited the HMG CoA reductase enzyme.

B) In vivo**a) Efficacy in genetic models**

5 Mutation in colonies of laboratory animals and different sensitivities to dietary regimens have made the development of animal models with non-insulin dependent diabetes and hyperlipidemia associated with obesity and insulin resistance possible. Genetic models such as db/db and ob/ob (Diabetes, (1982) 31(1) : 1- 6) mice and zucker fa/fa rats have been developed by the various laboratories for understanding the pathophysiology of disease and testing the efficacy of new antidiabetic compounds (Diabetes, (1983) 32: 830-838 ; Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (1994). 46 : 1-57). The homozygous animals, C57 BL/KsJ-db/db mice developed by Jackson Laboratory, US, are obese, hyperglycemic, hyperinsulinemic and insulin resistant (J. Clin. Invest., (1990) 85 : 962-967), whereas heterozygous are lean and normoglycemic. In db/db model, mouse progressively develops insulinopenia with age, a feature commonly observed in late stages of human type II diabetes when blood sugar levels are insufficiently controlled. The state of pancreas and its course vary according to the models. Since this model resembles that of type II diabetes mellitus, the compounds of the present invention were tested for blood sugar and triglycerides lowering activities.

20 Male C57BL/KsJ-db/db mice of 8 to 14 weeks age, having body weight range of 35 to 60 grams, bred at Dr. Reddy's Research Foundation (DRF) animal house, were used in the experiment. The mice were provided with standard feed (National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India) and acidified water, ad libitum. The animals having more than 350 mg / dl blood sugar were used for testing. The number of animals in each group was 4.

Test compounds were suspended on 0.25 % carboxymethyl cellulose and administered to test group at a dose of 0.001 mg to 30 mg / kg through oral gavage daily for 6 days. The control group received vehicle (dose 10 ml / kg). On 6th day the blood samples were collected one hour after administration of test compounds / vehicle for assessing the biological activity.

The random blood sugar and triglyceride levels were measured by collecting blood (100 µl) through orbital sinus, using heparinised capillary in tubes containing

EDTA which was centrifuged to obtain plasma. The plasma glucose and triglyceride levels were measured spectrometrically, by glucose oxidase and glycerol-3-PO₄ oxidase/peroxidase enzyme (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India) methods respectively.

- 5 The blood sugar and triglycerides lowering activities of the test compound was calculated according to the formula.

No adverse effects were observed for any of the mentioned compounds of invention in the above test.

Compound	Dose (mg / kg)	Reduction in Blood Glucose Level (%)	Triglyceride Lowering (%)
Example 44	3 mg	52	31
Example 15	3 mg	72	69
Example 18	3 mg	49	40
Example 48	3 mg	52	19

- 10 The ob/ob mice were obtained at 5 weeks of age from Bomholtgard, Denmark and were used at 8 weeks of age. Zucker fa/fa fatty rats were obtained from IffaCredo, France at 10 weeks of age and were used at 13 weeks of age. The animals were maintained under 12 hour light and dark cycle at $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Animals were given standard laboratory chow (NIN, Hyderabad, India) and water, *ad libitum* (Fujiwara, T., Yoshioka, S., Yoshioka, T., Ushiyama, I and Horikoshi, H. Characterization of new oral antidiabetic agent CS-045. Studies in KK and ob/ob mice and Zucker fatty rats. Diabetes. 1988. 37: 1549-1558).

- 15 The test compounds were administered at 0.1 to 30 mg/kg/day dose for 9 days. The control animals received the vehicle (0.25 % carboxymethylcellulose, dose 10 ml/kg) through oral gavage.

- 20 The blood samples were collected in fed state 1 hour after drug administration on 0 and 9 day of treatment. The blood was collected from the retro-orbital sinus through heparinised capillary in EDTA containing tubes. After centrifugation, plasma sample was separated for triglyceride, glucose, free fatty acid, total cholesterol and insulin estimations. Measurement of plasma triglyceride, glucose, total cholesterol
25 were done using commercial kits (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division kits,

Hyderabad, India). The plasma free fatty acid was measured using a commercial kit from Boehringer Mannheim, Germany. The plasma insulin was measured using a RIA kit (BARC, India). The reduction of various parameters examined are calculated according to the formula.

5 In ob/ob mice oral glucose tolerance test was performed after 9 days treatment. Mice were fasted for 5 hrs and challenged with 3 gm/kg of glucose orally. The blood samples were collected at 0, 15, 30, 60 and 120 min for estimation of plasma glucose levels.

The experimental results from the db/db mice, ob/ob mice, Zucker fa/fa rats
10 suggest that the novel compounds of the present invention also possess therapeutic utility as a prophylactic or regular treatment for diabetes, obesity, cardiovascular disorders such as hypertension, hyperlipidaemia and other diseases; as it is known from the literature that such diseases are interrelated to each other.

Blood glucose level and triglycerides are also lowered at doses greater than 10
15 mg/kg. Normally, the quantum of reduction is dose dependent and plateaus at certain dose.

b) **Cholesterol lowering activity in hypercholesterolemic rat models**

Male Sprague Dawley rats (NIN stock) were bred in DRF animal house.
20 Animals were maintained under 12 hour light and dark cycle at $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Rats of 180 - 200 gram body weight range were used for the experiment. Animals were made hypercholesterolemic by feeding 2% cholesterol and 1% sodium cholate mixed with standard laboratory chow [National Institute of Nutrition (NIN), Hyderabad, India] for 6 days. Throughout the experimental period the animals were maintained on the same
25 diet (Petit, D., Bonnefis, M. T., Rey, C and Infante, R. Effects of ciprofibrate on liver lipids and lipoprotein synthesis in normo- and hyperlipidemic rats. Atherosclerosis. 1988. 74: 215-225).

The test compounds were administered orally at a dose 0.1 to 30 mg/kg/day for 3 days. Control group was treated with vehicle alone (0.25 % Carboxy-
30 ethylcellulose; dose 10 ml/kg).

The blood samples were collected in fed state 1 hour after drug administration on 0 and 3 day of compound treatment. The blood was collected from the retro-orbital sinus through heparinised capillary in EDTA containing tubes. After centrifugation, plasma sample was separated for total cholesterol, HDL and triglyceride estimations.

- 5 Measurement of plasma triglyceride, total cholesterol and HDL were done using commercial kits (Dr. Reddy's Laboratory, Diagnostic Division, India). LDL and VLDL cholesterol were calculated from the data obtained for total cholesterol, HDL and triglyceride. The reduction of various parameters examined are calculated according to the formula.

Compound	Dose mg/kg	Triglyceride (%)↓	Total Cholesterol (%)↓	HDL↑ (%)	LDL (%)↓	VLDL (%)↓
Example 6	3 mg	45	11	NE	11	25
Example 15	10 mg	38	20	4	21	33

10

↓ = reduction; ↑ = increase; NE = no effect

c) **Plasma triglyceride and total cholesterol lowering activity**
in Swiss albino mice and Guinea pigs

- Male Swiss albino mice (SAM) and male Guinea pigs were obtained from NIN
15 and housed in DRF animal house. All these animals were maintained under 12 hour
light and dark cycle at $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Animals were given standard laboratory chow (NIN,
Hyderabad, India) and water, *ad libitum*. SAM of 20 - 25 g body weight range and
Guinea pigs of 500 - 700 g body weight range were used (Oliver, P., Plancke, M. O.,
Marzin, D., Clavey, V., Sauzieres, J and Fruchart, J. C. Effects of fenofibrate,
20 gemfibrozil and nicotinic acid on plasma lipoprotein levels in normal and
hyperlipidemic mice. Atherosclerosis. 1988. 70: 107-114).

- The test compounds were administered orally to Swiss albino mice at 0.3 to 30
mg/kg/day dose for 6 days. Control mice were treated with vehicle (0.25% Carboxy-
methylcellulose; dose 10 ml/kg). The test compounds were administered orally to
25 Guinea pigs at 0.3 to 30 mg/kg/day dose for 6 days. Control animals were treated with
vehicle (0.25% Carboxymethylcellulose; dose 5 ml/kg).

The blood samples were collected in fed state 1 hour after drug administration on 0 and 6 day of treatment. The blood was collected from the retro-orbital sinus through heparinised capillary in EDTA containing tubes. After centrifugation, plasma sample was separated for triglyceride and total cholesterol (Wieland, O. Methods of Enzymatic analysis. Bergermeyer, H. O., Ed., 1963. 211 - 214; Trinder, P. Ann. Clin. Biochem. 1969. 6 : 24 - 27). Measurement of plasma triglyceride, total cholesterol and HDL were done using commercial kits (Dr. Reddy's Diagnostic Division, Hyderabad, India).

Compound	Dose (mg / kg)	Triglyceride (%)↓
Example 42	3 mg	59
Example 35	1 mg	56
Example 28	10 mg	70
Example 40	10 mg	61
Example 64	10mg	57

Formulae for calculation:

- 10 1. Percent reduction in Blood sugar / triglycerides / total cholesterol were calculated according to the formula :

$$\text{Percent reduction (\%)} = \left[1 - \frac{\text{TT / OT}}{\text{TC / OC}} \right] \times 100$$

OC = Zero day control group value

OT = Zero day treated group value

15 TC = Test day control group value

TT = Test day treated group value

2. LDL and VLDL cholesterol levels were calculated according to the formula :

$$\text{LDL cholesterol in mg/dl} = \left[\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \frac{\text{Triglyceride}}{5} \right] \text{ mg/dl}$$

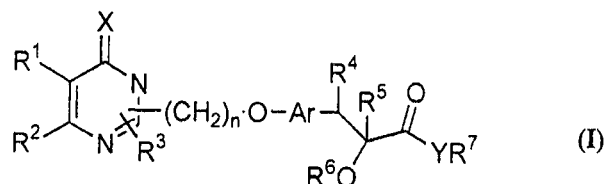
20

$$\text{VLDL cholesterol in mg/dl} = [\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol} - \text{LDL cholesterol}] \text{ mg/dl}$$

- 97 -

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



- its derivatives, its analogs, its tautomeric forms, its stereoisomers, its polymorphs, its
 5 pharmaceutically acceptable salts, and its pharmaceutically acceptable solvates,
 wherein X represents O or S; the groups R¹, R² and group R³ when present on
 carbon atom, may be same or different and represent hydrogen, halogen, hydroxy,
 nitro, cyano, formyl or unsubstituted or substituted groups selected from alkyl, cyclo-
 alkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aryloxy, aralkyl, aralkoxy, heterocyclyl, heteroaryl,
 10 heteroaralkyl, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino,
 acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl,
 alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl, aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl,
 aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl, alkoxycarbonylamino, aryloxycarbonylamino,
 aralkoxycarbonylamino, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its
 15 derivatives; or R¹, R² along with the adjacent atoms to which they are attached may
 also form a 5-6 membered substituted or unsubstituted cyclic structure containing
 carbon atoms with one or more double bonds, which may optionally contain one or
 more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulfur; R³ when attached to
 nitrogen atom represents hydrogen, hydroxy, formyl or unsubstituted or substituted
 20 groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl,
 heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl, amino, acylamino,
 monoalkylamino, dialkylamino, arylamino, aralkylamino, aminoalkyl, aryloxy,
 aralkoxy, heteroaryloxy, heteroaralkoxy, alkoxycarbonyl, aryloxycarbonyl,
 aralkoxycarbonyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl
 25 groups, carboxylic acid derivatives, or sulfonic acid derivatives; the linking group
 represented by -(CH₂)_n-O- may be attached either through nitrogen atom or through
 carbon atom where n is an integer ranging from 1 - 4; Ar represents an unsubstituted
 or substituted divalent single or fused aromatic or heterocyclic group; R⁴ represents

- 98 -

- hydrogen atom, hydroxy, alkoxy, halogen, lower alkyl, unsubstituted or substituted aralkyl group or forms a bond together with the adjacent group R^5 ; R^5 represents hydrogen, hydroxy, alkoxy, halogen, lower alkyl group, acyl, unsubstituted or substituted aralkyl or R^5 forms a bond together with R^4 ; R^6 represents hydrogen, an
- 5 unsubstituted or substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, aryloxy, carbonyl, alkylaminocarbonyl, arylamino-carbonyl, acyl, heterocyclyl, heteroaryl, or heteroaralkyl groups, with a provision that R^6 does not represent hydrogen when R^7 represents hydrogen or lower alkyl group; R^7 represents hydrogen or unsubstituted or substituted groups selected from alkyl,
- 10 cycloalkyl, aryl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, or heteroaralkyl groups and Y represents oxygen or NR^8 , where R^8 represents hydrogen, alkyl, aryl, hydroxyalkyl, aralkyl, heterocyclyl, heteroaryl, or heteroaralkyl groups; or R^7 and R^8 together may form a 5 or 6 membered cyclic structure containing carbon atoms, which may optionally contain one or more heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen.
- 15 2. A compound of formula (I) according to claim 1, wherein the groups represented by R^1 , R^2 and the group R^3 when attached to carbon atom are substituted, the substituents are selected from halogen, hydroxy, or nitro or unsubstituted or substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkoxy, aryl, aralkyl, aralkoxyalkyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroaralkyl, acyl, acyloxy, hydroxyalkyl,
- 20 amino, acylamino, arylamino, aminoalkyl, aryloxy, aralkoxy, alkoxycarbonyl, alkylamino, alkoxyalkyl, alkylthio, thioalkyl groups, carboxylic acid or its derivatives, or sulfonic acid or its derivatives.
3. A compound of formula (I) according to claim 1 or 2, wherein substituents on the group R^3 when attached to nitrogen are selected from halogen, hydroxy, acyl,
- 25 acyloxy, or amino groups.
4. A compound of formula (I) according to claim 1, 2 or 3, wherein Ar represents unsubstituted or substituted divalent phenylene, naphthylene, pyridyl, quinoliny, benzofuryl, dihydrobenzofuryl, benzopyranyl, indolyl, indoliny, azaindolyl, azaindoliny, pyrazolyl, benzothiazolyl, or benzoxazolyl.
- 30 5. A compound of formula (I) according to claims 1, 2, 3 or 4, wherein substituents on the group represented by R^6 are selected from halogen, hydroxy, or nitro or unsubstituted or substituted groups selected from alkyl, cycloalkyl, alkoxy,