

U.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

03-106071

54. TÍTULO

**"DERIVADOS DE TIAZOL U OXAZOL QUE SON UTILES EN EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RELACIONADAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 277/56 , AGIK 31/426

71. SOLICITANTE

GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO

MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOREDA

**T.P.10.784
Código 231**

22. BOGOTÁ,D.C.

- 2 DIC. 2003

201099
(FORMA P 10)

Q7

5

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDE

03 108071 00



SUPERINTENDENCIA Y DIRECCIÓN
Radicación : 841060/1 000000000
Fecha (NPD) : 2004-12-02 16:40:47
Transmite : 011 PCT-PRIORI J/9 PREL NDCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2003 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB8 3NN Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.158.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DUMAITRE, Bernard, Andre y GOSMINI, Romain, Luc, Marie.

Dirección: Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, ZA DE Courtaboeuf, 25 avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis.

Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05885

Fecha: 29-05-2002

Publicación Internacional No. WO 02/098894 A1

Fecha: 05-12-2002

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE TIAZOL U OXAZOL QUE SON UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RELACIONADAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 277/58

⑧

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

31-05-2001

(31) Número de Solicitud

0113233.1

⑨

Comprobante de Pago No. 03 - 79,983

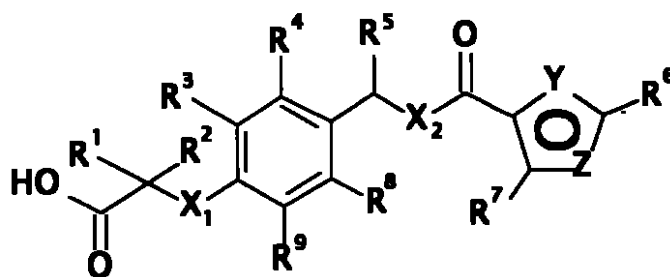
Fecha: Noviembre 4, 2003

ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: [Signature]

C.C. 17.159.061 Btg T.P. 10.784

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 040106/1 00000000 Folios: 03
Fecha (HH): 2003-12-02 16:40:47
Tramite : 011 PCI-FRONT 479 HSE NRCI 411 PRESEMIAC
Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 79,983
FECHA : NOVIEMBRE 4 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

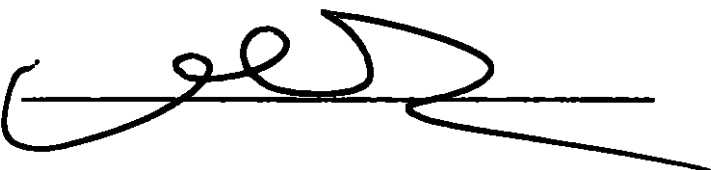
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591433	04/11/2003	5,304,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 425

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACION LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR GLAXO GROUP LIMITED.

PODER

Firmado: **Graham Brereton**

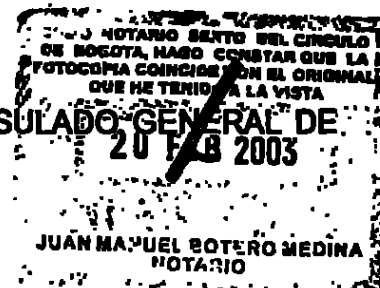
CERTIFICADO NOTARIAL EN ESPAÑOL, EXPEDIDO POR DE PINNA, DADO EN LONDRES, EL 22 DE ENERO DE 2001.

Firmado: **John David Woodward**

CERTIFICACION EN ESPAÑOL No. 01/0197 DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN LONDRES.

Fecha: **Enero 24, 2001.**

Firmado: **JAIRO E. BERRIO VILLARREAL**
Cónsul General



[Handwritten signature]
SALA DE LA CORTE DE JUSTICIA
INSTRUMENTA OFICIAL
DES MINISTROS DE LA CORTE

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular Jairo Berrio, bajo el número 311039, el día Febrero 8 del 2001.

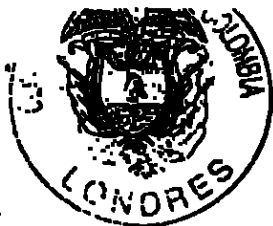
Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RESPONSABILIDAD POR EL DOCUMENTO
AUTORIZADO POR A. G. S. F.
Jefe de Legalizaciones
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

Katia Salazar
KATIA SALAZAR DE ARBEN
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINIST. 1288

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
409576
Cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
20 FEB 2001
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-18 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 8893 TELEFAX: 020 7637 5804
E-MAIL CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor JOHN DAVID WOODWARD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, y su firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que GLAXO GROUP LIMITED es una Sociedad debidamente constituida, organizada y existente en Inglaterra y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de este país.

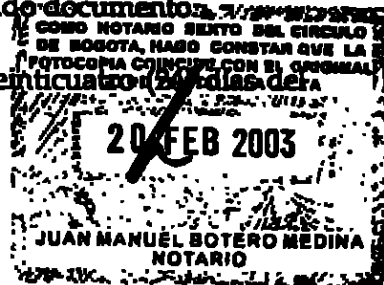
Que el Señor GRAHAM GEORGE BRERETON, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario JOHN DAVID WOODWARD.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veinticuatro días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No. 01/0197

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.



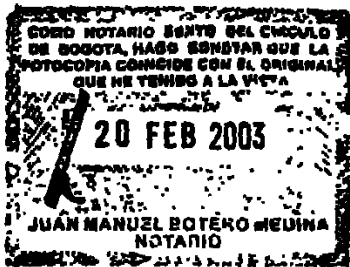

JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

311039
Jairo Botero
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEMPÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB - 8 12:42
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

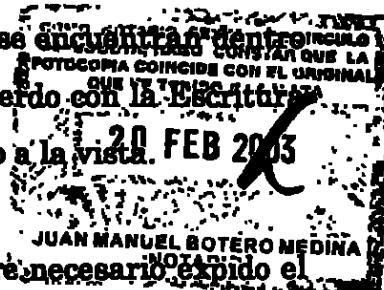


Yo, el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don GRAHAM GEORGE BRERETON, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "GLAXO GROUP LIMITED", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 305979, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra, estando dicho Señor en su citado caracter debidamente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado 12 de julio de 1996, una copia del cual he tenido a la vista;

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



Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy veintidós de enero del año dos mil uno.

John David Woodward
Notario

N

GLAXO GROUP LIMITED, una
sociedad existente y organizada
bajo las leyes de Inglaterra.

con domicilio en

Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN, INGLATERRA

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA
MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6º, nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 10. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA
RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que
cualquiera de ellos designe, quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas, administrativas, judiciales o de policía,
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones,
reclamaciones y recursos; formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones, interponer
cancelaciones y amparos administrativos; abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley; recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo respectivo;
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,
todas las medidas que creyeran conducentes al
resguardo de nuestros intereses; y en caso de
producción oposición, pasando las antecedentes a
los tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, perdonar y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias;
y por el presente declaramos que la firma y el
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

8

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

of

Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN

JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with
offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor,
our true and legal representatives in Bogotá, with
power to receive notifications and to appoint judicial
or extrajudicial agents, do so to comply with
paragraph 10. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end: to file
petitions, declarations, claims, recourses,
cancellations and administrative injunction
proceedings; to draw up specifications; to file
amendments, oppositions and appeals; to pay all
instalments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts; to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and in case proceedings be passed
over for the resolution of the said agents to act on our behalf
complainants as well as defendants before the
competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to
enter, in appeal and, in short, with all such other
powers as may be required, and we hereby declare that
the said agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to
apply for protocolization of this document and of any
power of attorney by any one of them conferred in
our name, before the Office of Industrial Property.

for GLAXO GROUP LIMITED

Given and signed this by its Attorney

Graham Brereton

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



F R M A T DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Empresas del Sector Tecnológico S.A.S.

9

Expediente No		03106071	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05885

23
10

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D277/56 C07D409/06 A61K31/426

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X	WO 01 40207 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ; GLAXO GROUP LTD (GB)) Junio 7, 2001 (2001-06-07) reivindicaciones ejemplos	1-23
E	WO 02 50047 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ; GLAXO GROUP LTD (GB)) Junio 27, 2002 (2002-06-27) reivindicaciones ejemplos	1-23
A	US 5 859 051 A (BERGMAN JEFFREY P ET AL) Enero 12, 1999 (1999-01-12) citado en la solicitud reivindicaciones resumen	1-23

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

08 de Agosto de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/08/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 3818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Stix-Malaun, E

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05885

Cañilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inescribibles (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 22, 23 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Cañilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

28
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05885

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0140207	A	07-06-2001	AU	2003001	A	12-06-2001
				WO	0140207	A1	07-06-2001
WO	0250047	A	27-06-2002	WO	0250047	A1	27-06-2002
US	5859051	A	12-01-1999	AU	1856997	A	22-08-1997
				AU	712607	B2	11-11-1999
				AU	1858197	A	22-08-1997
				CA	2244831	A1	07-08-1997
				EP	1011651	A1	28-06-2000
				JP	2000504021	T	04-04-2000
				WO	9728149	A1	07-08-1997
				WO	9727847	A1	07-08-1997
				US	6020382	A	01-02-2000
				US	5847008	A	08-12-1998
				AU	719146	B2	04-05-2000
				AU	2250797	A	22-08-1997
				CA	2245524	A1	07-08-1997
				JP	2002515865	T	28-05-2002
				WO	9727857	A1	07-08-1997
				EP	0904079	A1	31-03-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 02/05885

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D277/56 C07D409/06 A61K31/426

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 40207 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 7 June 2001 (2001-06-07) claims examples	1-23
E	WO 02 50047 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 27 June 2002 (2002-06-27) claims examples	1-23
A	US 5 859 051 A (BERGMAN JEFFREY P ET AL) 12 January 1999 (1999-01-12) cited in the application claims abstract	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (see specification)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2002

Date of mailing of the international search report

19/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 6000 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3000, Telex 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3000

Authorized officer

Stix-Malsun, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.
PCT/EP 02/05885

Box 1 Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22,23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 2 Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

13
14

28
15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/EP 02/05885

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0140207 A	07-06-2001	AU 2003001 A WO 0140207 A1	12-06-2001 07-06-2001
WO 0250047 A	27-06-2002	WO 0250047 A1	27-06-2002
US 5859051 A	12-01-1999	AU 1856997 A AU 712607 B2 AU 1858197 A CA 2244831 A1 EP 1011651 A1 JP 2000504021 T WO 9728149 A1 WO 9727847 A1 US 6020382 A US 5847008 A AU 719146 B2 AU 2250797 A CA 2245524 A1 JP 2002515865 T WO 9727857 A1 EP 0904079 A1	22-08-1997 11-11-1999 22-08-1997 07-08-1997 28-06-2000 04-04-2000 07-08-1997 07-08-1997 01-02-2000 08-12-1998 04-05-2000 22-08-1997 07-08-1997 28-05-2002 07-08-1997 31-03-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Diciembre 5 de 2002 (05.12.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/096894 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
409/06, A61K 31/426

C07D 277/56

(74) Agente: LEAROYD, Stephanie, Anne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9QS (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP02/05885

(22) Fecha de Registro Internacional:

Mayo 29, 2002 (29.05.2002)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Información de Prioridad:

0113233.1

Mayo 31 de 2001 (31.05.2001)

GB

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

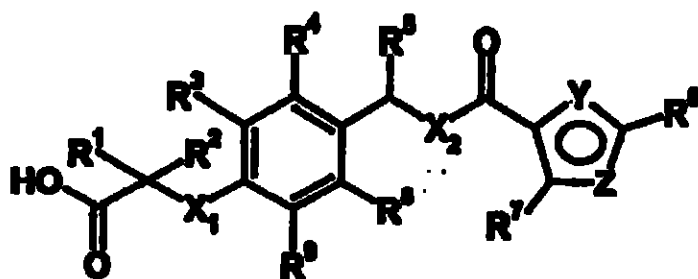
(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): DUMAITRE, Bernard, Andre [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtaboeuf, 25, avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis (FR). GOSMINI, Romain, Luc, Marie [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtaboeuf, 25, avenue du Quebec, F-91951 Les Ulis (FR).

(54) Título: "DERIVADOS DE TIAZOL U OXAZOL QUE SON UTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RELACIONADAS"



(I)

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I) y sus sales, solvatos y éteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables: en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₆, o R¹ y R² los cuales están unidos al mismo átomo de carbono pueden junto con el átomo de carbono al cual están unidos formar un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros; X₁ representa O o S; cada R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa independientemente H, halógeno, -CH₃ y OCH₃; R⁷ representa H o alquilo de C₁₋₆ o R⁴ y R⁵ juntos forman un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros. X₂ representa NH, NCH₃ u O; uno de Y y Z es N, y el otro es O o S; R⁸ representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y es sustituido opcionalmente por uno o más halógenos, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado (sustituido opcionalmente por halógeno), con la condición de que cuando R⁸ es piridilo, el N es insustituido. R⁹ representa alquilo de C₁₋₆ (sustituido opcionalmente por uno o más halógenos), alquilo de C₆₋₆-heteroarilo de 5 miembros, alquilo de C₆₋₆-(O)_n-fenilo, en donde n es 0 ó 1 con la condición de que cuando R¹ y R² son metilo, R⁸ y R⁹ son H, R⁸ es H, entonces R⁷ no puede ser CH₃ o CF₃.

WO 02/096894 A1

Glaxo 26
C-PF 4453/co 17

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 December 2002 (05.12.2002)

(10) International Publication Number
WO 02/096894 A1

PCT

(51) International Patent Classification: C07D 277/36, 409D6, A61K 31/425

(21) International Application Number: PCT/EP02/05185

(22) International Filing Date: 29 May 2002 (29.05.2002)

(23) Filing Language: English

(24) Publication Language: English

(30) Priority Date: 31 May 2001 (31.05.2001) GB 0113233.1

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): DUMAITRE, Bernard, Andre [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtaboeuf, 25, avenue de Quebec, F-91940 Les Ulis (FR). GOSMINI, Rosalia, Luc, Marie [FR/FR]; Laboratoire GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, Z.A. de Courtaboeuf, 25, avenue de Quebec, F-91951 Les Ulis (FR).

(74) Agents: LEAROYD, Stephanie, Anne; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

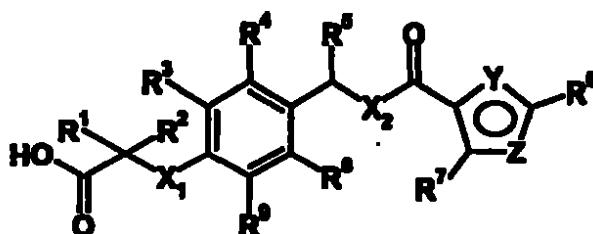
(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: THIAZOLE OR OKAZOLE DERIVATIVES WHICH ARE USEFUL IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR AND RELATED DISEASES



(1)

WO 02/096894 A1

(57) Abstract: A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof: wherein R¹ and R² are independently H or C₁₋₃ alkyl or R¹ and R² which are bonded to the same carbon atom may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring; X₁ represents O or S; each R³, R⁴, R⁵ and R⁶ independently represents H, halogen, -CH₃ and OCH₃; R⁷ represents H or C₁₋₄ alkyl or R⁴ and R⁵ together form a 3-6 membered cycloalkyl ring; X₂ represents NH, NCH₃ or O; One of Y and Z is N, and the other is O or S; R⁸ represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one more halogen, CF₃, C₁₋₄ straight or branched alkyl (optionally substituted by halogen), with the provision that when R⁸ is pyridyl, the N is unsubstituted; R⁷ represents C₁₋₄ alkyl, (optionally substituted by one or halogens), -C₃₋₄ alkyl-5 membered heterocaryl C₃₋₄ alkyl (O), phenyl, wherein n is 0 or 1, with the proviso that when R¹ and R² are methyl, R⁸ and R⁹ are H, R⁷ is H, then R⁷ cannot be CH₃ or CF₃.

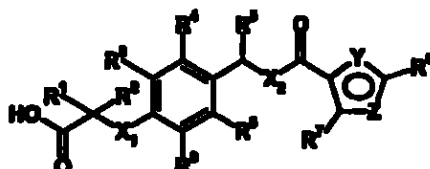
21
H

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables

5



En donde

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-3} o R^1 y R^2 los cuales están unidos al mismo átomo de carbono pueden junto con el átomo de carbono al cual están unidos formar un anillo cicloalquilo de 3-5 miembros;

X_1 representa O o S;
Cada R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representa independientemente H, halógeno, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

R^5 representa H o alquilo de C_{1-6} o R^4 y R^5 juntos forman un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros.

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

Uno de Y y Z es N, y el otro es O o S;

R^6 representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y es sustituido opcionalmente por uno o más halógenos, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (sustituido opcionalmente por halógeno), con la condición de que cuando R^6 es piridilo, el N es insustituido.

R^7 representa alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente por uno o más halógenos), alquilo de C_{0-6} -heteroarilo de 5 miembros, alquilo de $C_{0-6}-(O)_n$ -fenilo, en donde n es 0 ó 1 con la condición de que cuando R^1 y R^2 son metilo, R^3 y R^6 son H, R^5 es H, entonces R^7 no puede ser CH_3 o CF_3 .

30

2. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque es un agonista selectivo de hPPAR alfa.

3. Un compuesto tal y como se describe en las
5 reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque X_1 representa O.

4. Un compuesto tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizado porque R^1 y R^2 son metilo.

5. Un compuesto tal y como se describe en las
10 reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizado porque R^3 es metilo o H.

6. Un compuesto tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R^4 es H o junto con R^5 forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros.

15 7. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 6, caracterizado porque R^6 y R^7 son H.

8. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, caracterizado porque R^6 representa CH_3 o junto con R^4 forman un anillo cicloalquilo de 6
20 miembros.

9. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizado porque X_2 representa NH.

10. Un compuesto tal y como se describe en las
25 reivindicaciones de la 1 a la 9, caracterizado porque Z representa N.

11. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, caracterizado porque Y representa S.

30 12. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque R^8 es

monosustituido.

13. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizado porque R⁶ es monosustituido en la posición para.

5 14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁶ es fenilo.

15. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

10 éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-fenoximetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-fenoximetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]metil}fenoxi]propiónico

15 éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-tiofen-2-ilmetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-

ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-tiofen-2-ilmetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

20 éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-

tetrahidronaftalen-2-iloxi]propiónico

éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

25 ácido 2-metil-2-[5-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]propiónico

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]etil}fenoxi]propiónico.

30 16. Ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]etil}fenoxi]propiónico.

17. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de

las reivindicaciones de la 1 a la 16 para uso en terapia.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 16.

5 19. Una composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 18, caracterizada porque además comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20. El uso de un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 16 para la
10 fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición de hPPAR alfa.

21. El uso tal y como se describe en la reivindicación 20, caracterizado porque la enfermedad o condición mediada por hPPAR alfa es dislipidemia, síndrome X, fallo cardíaco,
15 hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia, y anorexia nerviosa.

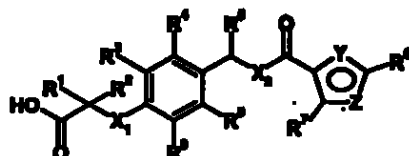
22. Un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por hPPAR alfa en un paciente, caracterizado
20 porque comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 16.

23. Un método tal y como se describe en la reivindicación 22, caracterizado porque la enfermedad o condición mediada por
25 hPPAR alfa es dislipidemia, síndrome X, fallo cardíaco, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia, y anorexia nerviosa.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof

5



Wherein

- 10 R^1 and R^2 are independently H or C_{1-3} alkyl or R^1 and R^2 which are bonded to the same carbon atom may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring;

X_1 represents O or S;

- 15 Each R^3 , R^4 , R^5 and R^6 independently represents H, halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

R^5 represents H or C_{1-3} alkyl or R^4 and R^5 together form a 3-6 membered cycloalkyl ring.

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

One of Y and Z is N, and the other is O or S;

- 20 R^6 represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF_3 , C_{1-6} straight or branched alkyl (optionally substituted by halogen), with the provision that when R^6 is pyridyl, the N is unsubstituted.

- 25 R^7 represents C_{1-6} alkyl, (optionally substituted by one or more halogens), $-C_{6-8}$ alkyl-5 membered heteroaryl, C_{6-8} alkyl $-(O)_n$ -phenyl, wherein n is 0 or 1, with the proviso that when R^1 and R^2 are methyl, R^3 and R^6 are H, R^5 is H, then R^7 cannot be CH_3 or CF_3 .

- 30 2. A compound according to claim 1 which is a selective hPPAR alpha agonist.

3. A compound according to claims 1-2 wherein X_1 represents O.
4. A compound according to claims 1-3 wherein R^1 and R^2 are methyl.
- 5 5. A compound according to claims 1-4 wherein R^3 is methyl or H.
6. A compound according to claims 1-5 wherein R^4 is H or together with R^5 forms a 6 membered cycloalkyl ring.
- 10 7. A compound according to claim 6 wherein R^6 and R^7 are H.
8. A compound according to any of claims 1-7 wherein R^8 represents CH_3 or together with R^4 forms a 6 membered cycloalkyl ring.
- 15 9. A compound according to any of claims 1-8 wherein X_2 represents NH.
10. A compound according to claims 1-9 wherein Z represents N.
11. A compound according to any of claims 1-10 wherein Y represents S.
- 20 12. A compound according to any of claims 1-11 wherein R^9 is monosubstituted.
13. A compound according to claim 12 wherein R^9 is monosubstituted in the para position.
- 25 14. A compound according to any previous claim wherein R^9 is phenyl.
15. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
- 30 2-methyl-2-[3-methyl-4-[[[4-phenoxyethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester
2-methyl-2-[3-methyl-4-[[[4-phenoxyethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid
2-methyl-2-[3-methyl-4-[[[4-thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl]amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester
- 35

- 2-methyl-2-[3-methyl-4-[(4-thiophen-2-ylmethyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino)methyl]phenoxy]propionic acid
2-Methyl-2-[5-[(4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yloxy]propionic acid ethyl
5 ester
2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[(4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl}phenoxy]propionic acid ethyl ester
2-Methyl-2-[5-[(4-Methyl-2-[4-trifluoromethyl-phenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yloxy]propionic acid
10 2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[(4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl}phenoxy]propionic acid
16. 2-methyl-2-[3-methyl-4-{1-[(4-methyl-2-[4-trifluoromethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]ethyl}phenoxy]propionic acid
15
17. A compound according to any of claims 1-16 for use in therapy.
18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-16.
20
19. A pharmaceutical composition according to claim 18 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
20. Use of a compound according to any of claims 1-16 for the manufacture of a
25 medicament for the treatment of a hPPAR alpha disease or condition.
21. Use according to claim 20 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesterolemia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa
30
22. A method of treating a hPPAR alpha mediated disease or condition in a patient comprising the administration of a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1-16.
35

29
26

23. A method according to claim 22 wherein the hPPAR alpha mediated disease or condition is dyslipidemia, syndrome X, heart failure, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa.

20
27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente SAL/PF4483	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05885	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 31/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , C07D277/56		
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED et. al.		

1.	Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.
3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 13/12/2002	Fecha de terminación de este reporte 10.04.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399- 4465	Funcionario autorizado Stix-Malaun, E Teléfono No. +49 89 2399 8057

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05885

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-27 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-23 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

32
29

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05885

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 22, 23 (Aplicabilidad Industrial).

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 22, 23 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dicha reivindicación No.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-23
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-23
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-21

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05885

No: Reivindicaciones

- 2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

23
30

34
31

III NO-ESTABLECIMIENTO

Las reivindicaciones 22, 23 se refieren a materia objeto considerada por esta Autoridad estar cubierta por la provisión de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no será formulada ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

V DECLARACIÓN RAZONADA

1. ARTE ANTERIOR

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

D3: US-A-5 859 051 (BERGMAN JEFFREY P ET AL) 12 de Enero de 1999
(1999-01-12) citado en la solicitud

Se consideró para el procedimiento del examen.

Se debe observar que D1 (WO 01 40207 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE; GLAXO GROUP LTD (GB)) 7 de Junio de 2001 (2001-06-07) y D2 (WO 02 50047 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE; GLAXO GROUP LTD (GB)) 27 de Junio de 2002 (2002-06-27)) podrían llegar a ser el arte anterior relevante para la fase regional.

2. NOVEDAD

La materia objeto reivindicada es considerada novedosa (Artículo 33(2) del PCT). Las estructuras de D3 son definidas como dos mitades cíclicas enlazadas vía una cadena opcionalmente interrumpida por heteroátomos como uno de los actuales. Los compuestos actualmente reivindicados difieren por lo menos en las mitades heterocíclicas de 5 miembros unidas al grupo carbonilo.

3. NIVEL INVENTIVO

La materia objeto de las actuales reivindicaciones cumple con los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT por las siguientes razones:

El problema de la presente solicitud puede ser visto en la disposición de otros derivados de Tiazol/Oxazol los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por PPAR humano, tales como dislipidemia y enfermedades cardiovasculares.

El estado del arte más cercano para la presente solicitud es representado por D3.

Los compuestos de D3 muestran una actividad similar. Según lo precisado bajo el artículo de novedad los presentes compuestos difieren de los de D3 en una gran extensión.

Por lo tanto, debido a lo dicho antes esta no es obvia al tomar en consideración las estructuras de la presente solicitud con el fin de solucionar el problema dado.

4. APLICACIÓN INDUSTRIAL

Para el análisis de las actuales reivindicaciones 2, 17, 20-23 en la cuestión si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad, también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, la EPO no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero sin embargo, puede permitir, reivindicaciones de un compuesto conocido para su primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

33 X
 GlaxoSmithKline
 Corporate IP
 15 APR 2003
 Received Stevenage

From the
 INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
 THOMPSON, Clive Beresford
 GlaxoSmithKline, CIP (CN925.1)
 980 Great West Road, Brentford
 Middlesex TW8 9GS
 GRANDE BRETAGNE

14 APR 2003
 NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
 THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
 EXAMINATION REPORT
 (PCT Rule 71.1)

PCT

Date of mailing
 (day/month/year) 10.04.2003

Applicant's or agent's file reference
 SAL/PF4483

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
 PCT/EP02/05885

International filing date (day/month/year)
 29/05/2002

Priority date (day/month/year)
 31/05/2001

Applicant
 GLAXO GROUP LIMITED et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the International application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the International preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
 D-80298 Munich
 Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523856 epmu d
 Fax: +49 89 2399-4485

Authorized officer

Vollmann, V
 Tel. +49 89 2399-7278



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference SAL/PF4483	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA416)	
International application No. PCT/EP02/05885	International filing date (day/month/year) 28/05/2002	Priority date (day/month/year) 31/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D277/58		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/12/2002	Date of completion of this report 10.04.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Stix-Malaun, E Telephone No. +49 89 2369 8057 

38
35

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05885

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
Description, pages:

1-27 as originally filed

Claims, No.:

1-23 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the International search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

9

36

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05885

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 22,23 (Industrial Applicability).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22,23 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-23
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-23
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-21

2

37 4/5

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05885

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

9

38 44

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 22,23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The document cited in the International Search Report

D3: US-A-5 859 051 (BERGMAN JEFFREY P ET AL) 12 January 1999 (1999-01-12) cited in the application

is considered for the examination procedure.

It should be noted that D1(WO 01 40207 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 7 June 2001 (2001-06-07)) and D2 (WO 02 50047 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GLAXO GROUP LTD (GB)) 27 June 2002 (2002-06-27)) might become relevant prior art in the regional phase.

2. NOVELTY

The claimed subject-matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The structures of D3 are defined as two cyclic moieties linked via a chain optionally interrupted by heteroatoms like the present ones. The presently claimed compounds differ at least in the 5 membered heterocyclic moiety attached to the carbonyl group.

3. INVENTIVE STEP

10

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. **PCT/EP02/05885**

39 3/2

The subject-matter of the present claims fulfils the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons:

The problem of the present application may be seen in the provision of further Thiazole/Oxazole derivatives which are useful in the treatment of human PPAR mediated diseases such as dyslipidemia and cardiovascular diseases.

The closest state of the art for the present application is represented by D3.

The compounds of D3 show a similar activity. As already pointed out under item novelty the present compounds differ from those of D3 to a large extend.

Due to the said above it is therefore not obvious to take into consideration the structures of the present application in order to solve the given problem.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present Claims 2,17,20-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

11

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

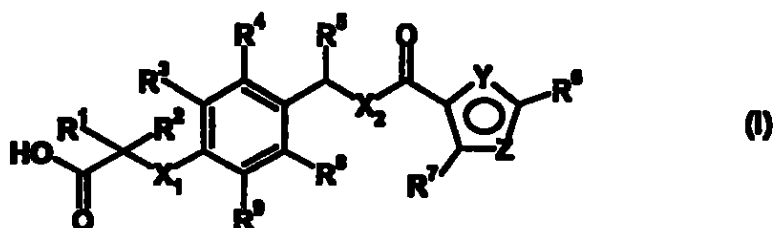
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE TIAZOLAZOL QUE SON ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y RELACIONADAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (I) y sus sales, solvatos y éteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables:

10



en donde R¹ y R² son independientemente H o alquilo de C₁₋₃ o R¹
y R² los cuales están unidos al mismo átomo de carbono pueden
junto con el átomo de carbono al cual están unidos formar un
anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros; X₁ representa O o S; cada
R³, R⁴, R⁸ y R⁹ representa independientemente H, halógeno, -CH₃
o -OCH₃; R⁵ representa H o alquilo de C₁₋₆ o R⁴ y R⁵ juntos forman
un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros. X₂ representa NH, NCH₃ u
O; uno de Y y Z es N, y el otro es O o S; R⁶ representa fenilo o
piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y es sustituido
opcionalmente por uno o más halógenos, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o
ramificado (sustituido opcionalmente por halógeno), con la
condición de que cuando R⁶ es piridilo, el N es insustituido. R⁷
representa alquilo de C₁₋₆ (sustituido opcionalmente por uno o más
halógenos), alquilo de C₆₋₈-heteroarilo de 5 miembros, alquilo de
C₆₋₈-(O)_n-fenilo, en donde n es 0 ó 1 con la condición de que
cuando R¹ y R² son metilo, R⁸ y R⁹ son H, R⁵ es H, entonces R⁷ no
puede ser CH₃ o CF₃.

**DERIVADOS DE TIAZOL U OXAZOL QUE SON ÚTILES EN EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y
RELACIONADAS**

5 Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos
novedosos. En particular, la presente invención se relaciona con
compuestos que activan el subtipo alfa del receptor activado
proliferador de peroxisoma humano ("hPPAR alfa"). La presente
10 invención también se relaciona con métodos para preparar los
compuestos y métodos para prevención o tratamiento de
enfermedades o condiciones mediadas por PPAR alfa.

Antecedentes de la Invención

Diversos factores de riesgo independientes se han asociado
15 con la enfermedad cardiovascular. Estos incluyen hipertensión,
niveles de fibrinógeno aumentados, altos niveles de triglicéridos,
LDL elevado, colesterol, colesterol total elevado, y bajos niveles
de colesterol HDL. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa
("estatinas") son útiles para tratar condiciones caracterizadas por
20 niveles altos de LDL-c. Se ha mostrado que disminuyendo el LDL-
c no es suficiente para reducir el riesgo de la enfermedad
cardiovascular en algunos pacientes, particularmente aquellos con
niveles normales de LDL-c. Esta sección de población se identifica
por el factor de riesgo independiente de HDL-c bajo. El riesgo
25 aumentado de la enfermedad cardiovascular asociada con niveles
bajos de HDL-c aún no se ha dirigido con buen resultado mediante
terapia de droga (es decir, actualmente no existen drogas en el
mercado que sean útiles para aumentar el HDL-c >40%).
(Bisgaier, C. L.; Pape, M. E. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4, 53-70).

30 El síndrome X (incluyendo el síndrome metabólico) es
definido libremente como una colección de anomalías

incluyendo hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, pequeñas partículas de LDL-c densas, y el inhibidor activador de plasminógeno 1 (PAI-1), y niveles disminuidos de HDL-c.

5 NIDDM se describe como resistencia a insulina que en algunas veces causa producción de glucosa irregular y una disminución en captación de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores eventualmente conducen a tolerancia de glucosa dañada (IGT) e hiperinsulinemia.

10 Los Receptores Activados Proliferadores de Peroxisoma (PPARs) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia receptora de esteroide/retinoide de los factores de transcripción activados con ligando. Véase, por ejemplo, Willson, T. M. y Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol., (1997), Vol. 1, pp 235-
15 241.

Se han aislado tres mamíferos con Receptores Activados con Proliferador de Peroxisoma y se han denominado PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (también conocidos como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR-gamma regulan la expresión de genes
20 objetivo uniendo a los elementos de la secuencia de ADN, elementos de reacción denominados PPAR (PPRE). Hasta la fecha, se han identificado los PPRE en los intensificadores de una variedad de genes que codifican proteínas que regulan el metabolismo del lípido que sugiere que los PPARs juegan un
25 papel de giro en la cascada de señalamiento adipogénico y homeostasis de lípidos (H. Keller y W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

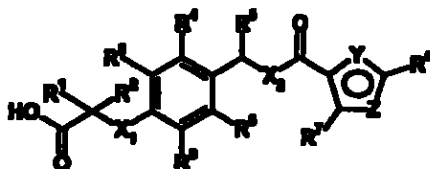
Ciertos compuestos que activan o de otra manera interactúan con uno o más de los PPARs se han implicado en la
30 regulación de los niveles de triglicéridos y colesterol en modelos animales. Véase, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos

5,847,008 (Doebber et al.) y 5,859,051 (Adams et al.) y las publicaciones del PCT WO 97/28149 (Leibowitz et al.) y WO99/04815 (Shimokawa et al.).

Los fibratos son una clase de drogas que pueden disminuir el 20-50% de triglicéridos del suero, disminuir el 10-15% de LDL-c, cambiar el tamaño de partícula de LDL del LDL-c más aterogénico de denso pequeño a denso normal, e incrementar 10-15% de HDL-c. La evidencia experimental indica que los efectos de los fibratos en lípidos de suero son mediados a través de la activación de PPAR alfa. Véase, por ejemplo, B. Staels et al., *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). La Activación de PPAR alfa resulta en la transcripción de enzimas que aumentan el catabolismo de ácido graso y disminuye la síntesis de ácido graso de-novo en el hígado que resulta de la síntesis de triglicéridos disminuida y producción/secreción de VLDL-c. Además, la activación de PPAR alfa disminuye la producción de apoC-III. La reducción en apoC-III, un inhibidor de la actividad de LPL, aumenta la evacuación de VLDL-c. Véase, por ejemplo, J. Auwerx et al., *Atherosclerosis*, (Shannon, Irel.), S29-S37, 124 (Suppl), (1996). Pueden ser útiles ligandos de PPAR alfa para el tratamiento de dislipidemia y enfermedades cardiovasculares, véase Fruchart, J.C., Duriez, P., y Staels, B., Curr. Opin. Lipidol. (1999), Vol 10, pp 245-257.

Sumario de la Invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) y sus sales, solvatos y éteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables:



En donde

R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-3} o R^1 y R^2 los cuales están unidos al mismo átomo de carbono pueden junto con el átomo de carbono al cual están unidos formar un anillo
5 cicloalquilo de 3-5 miembros;

X_1 representa O o S;

Cada R^3 , R^4 , R^8 y R^9 representa independientemente H, halógeno, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

R^5 representa H o alquilo de C_{1-6} o R^4 y R^5 juntos forman un
10 anillo cicloalquilo de 3-6 miembros.

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

Uno de Y y Z es N, y el otro es O o S;

R^6 representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y es sustituido opcionalmente por uno o más
15 halógenos, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (sustituido opcionalmente por halógeno), con la condición de que cuando R^6 es piridilo, el N es insustituido.

R^7 representa alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente por uno o más halógenos), alquilo de C_{0-6} -heteroarilo de 5 miembros,
20 alquilo de $C_{0-6}-(O)_n$ -fenilo, en donde n es 0 ó 1 con la condición de que cuando R^1 y R^2 son metilo, R^3 y R^8 son H, R^5 es H, entonces R^7 no puede ser CH_3 o CF_3 .

En otro aspecto, la presente invención describe un método para la prevención o el tratamiento de enfermedades o
25 condiciones mediadas por PPAR humano ("hPPAR") que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención. Las enfermedades o condiciones mediadas por hPPAR incluyen dislipidemia que incluye dislipidemia diabética asociada y dislipidemia mixta,
30 síndrome X (como se define en esta solicitud ésta abarca el síndrome metabólico), fallo cardíaco, hipercolesterolemia,

enfermedad cardiovascular que incluye aterosclerosis, arteriosclerosis, y hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, enfermedades hiperproliferativas epiteliales que incluyen eczema
5 y psoriasis y condiciones asociadas con el revestimiento y el intestino y la regulación del apetito e ingestión alimenticia en sujetos que sufren de trastornos tales como obesidad, bulimia, y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades y
10 condiciones cardiovasculares que incluyen aterosclerosis, arteriosclerosis, hipertrigliceridemia, y dislipidemia.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, de preferencia en asociación con un diluyente o
15 portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en terapia, y en particular, en la medicina humana.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de
20 un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por hPPAR.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre de una
25 enfermedad o condición mediada por hPPAR que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención.

Descripción Detallada de la Invención

Como se utiliza en la presente, "un compuesto de la
30 invención" significa un compuesto de fórmula (I) o su sal, solvato o éster hidrolizable farmacéuticamente aceptable.

Aunque se incluyen ésteres hidrolizables en el alcance de esta invención, los ácidos se prefieren debido a que los datos sugieren que mientras los ésteres son compuestos útiles, pueden actualmente ser los ácidos a los cuales hidrolizan que sean los compuestos activos. Los ésteres que hidrolizan fácilmente pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones de ensayo o *in vivo*. En general, el ácido carboxílico es activo tanto en los ensayos de transfección de vinculación como transitorios, mientras el éster no se enlaza normalmente bien sino es activo en el ensayo de transfección transitorio probablemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables preferidos son ésteres de alquilo de C₁₋₆ en donde el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o de cada ramificada. Son más preferidos los ésteres de metilo o etilo.

15 De preferencia X₁ representa O.

De preferencia R¹ y R² son metilo.

De preferencia R³ es metilo o H.

De preferencia R⁴ es H o junto con R⁵ forma un anillo cicloalquilo de 6 miembros.

20 De preferencia R⁶ y R⁹ ambos representan H.

De preferencia R⁶ representa CH₃, H o junto con R⁴ forma un anillo cicloalquilo de 6 miembros.

De preferencia X₂ representa NH.

De preferencia Z representa N.

25 De preferencia Y representa S.

De preferencia R⁷ representa CH₃-CH₂-O-fenilo, o CH₂-O-tiofeno (en donde la S está en la posición 2).

De preferencia R⁸ es fenilo, opcionalmente sustituido. De preferencia R⁸ es mono o disustituido. De preferencia cuando R⁸ es piridilo, la N está en la posición 2. R⁸ de preferencia es monosustituido en la posición para y es de más preferencia fenilo.

30

Un sustituyente preferido es CF_3 .

Aunque los grupos preferidos para cada variable en general han sido listados separadamente en lo anterior para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los cuales diversos o cada variable en la Fórmula (I) se selecciona del grupo preferido, más preferido o muy preferido para cada variable. Por lo tanto, esta invención está destinada para incluir todas las combinaciones de grupos preferidos, más preferidos y muy preferidos.

De preferencia, los compuestos de fórmula (I) son agonistas de hPPAR. Los agonistas de hPPAR de fórmula (I) pueden ser agonistas de únicamente un tipo ("agonistas selectivos"), agonistas para dos subtipos de PPAR ("agonistas dobles"), o agonistas para tres subtipos ("agonistas totales"). Como se utiliza en la presente, por "agonista", o "compuesto activante", o "activador", o similares, quiere decir aquellos compuestos que tienen un pK_i de al menos 6.0, de preferencia al menos 7.0 para el PPAR pertinente, por ejemplo hPPAR delta, en el ensayo de unión descrito más adelante, y que alcanza al menos 50% de activación del PPAR pertinente con relación al control positivo indicado, apropiado en el ensayo de transfección descrito más adelante a concentraciones de 10^{-5} M o menos. De más preferencia, los compuestos de esta invención alcanzan el 50% de activación de al menos un PPAR humano en el ensayo de transfección pertinente a concentraciones de 10^{-6} M o menos. De más preferencia los compuestos de la invención alcanzan el 50% de activación de al menos un PPAR humano en el ensayo de transfección pertinente a concentraciones de 10^{-7} M o menos.

De preferencia los compuestos son agonistas de hPPAR alfa.

De mayor preferencia, los compuestos de fórmula (I) son

agonistas hPPAR alfa selectivos. Como se utiliza en la presente, un "agonista hPPAR alfa selectivo" es un agonista hPPAR alfa cuyo valor EC_{50} para PPAR alfa es al menos 10 veces inferior que su valor de EC_{50} para PPAR gamma y PPAR delta. Tales
 5 compuestos selectivos pueden ser referidos como "10 veces selectivos". EC_{50} se define en el ensayo de transfección descrito más adelante y es la concentración en donde un compuesto alcanza el 50% de su actividad máxima. Los compuestos muy preferidos son mayores de 100 veces los agonistas hPPAR alfa
 10 selectivos.

Compuestos preferidos de la invención incluyen:

éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-fenoximetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

15 ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-fenoximetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino}metil}fenoxi]propiónico

éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofen-2-ilmetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

20 ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{{(4-tiofen-2-ilmetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propiónico

éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-{{(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi}propiónico

25 éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{{1-{{(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino}etil}fenoxi]propiónico

Compuesto más preferido de la invención es:

ácido 2-metil-2-[5-{{(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]propiónico

30 Compuesto muy preferido de la invención es:

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{{1-{{(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-

tiazol-5-ilcarbonil)-amino]etil}fenoxi]propiónico

Los compuestos preferidos listados anteriormente son agonistas de hPPAR alfa selectivos.

Aquellos expertos en la técnica reconocerán que los
5 estereocentros existen en compuestos de la fórmula (I). Por
consiguiente, la presente invención incluye todos los
estereoisómeros posibles de la fórmula (I) e incluye no solamente
compuestos racémicos, sino también se pretende que esta
invención para cubrir cada uno de estos isómeros en sus formas
10 racémicas, enriquecidas o purificadas. Cuando un compuesto de
fórmula (I) se desea como un enantiómero simple, puede
obtenerse ya sea por resolución del producto final o por síntesis
estereoespecífica utilizando un catalizador ópticamente activo o
un sistema catalítico con ligandos ópticamente activos o material
15 de partida isoméricamente pura o cualquier intermediario
conveniente. La resolución del producto final, un intermediario o
un material de partida puede efectuarse por cualquier método
disponible conocido en la técnica. Ver, por ejemplo,
Stereochemistry of Carbon Compounds (Estereoquímica de
20 Compuestos de Carbono) por E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) y
Tables of Resolving Agents (Tablas de Agentes de Resolución) por
S. H. Wilen. Adicionalmente, en situaciones donde tautómeros de
los compuestos de fórmula (I) son posibles, la presente invención
pretende incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.
25 En particular, en muchos de los compuestos preferidos de esta
invención el átomo de carbono al cual R^1 y R^5 están unidos es
quiral. En algunos de estos compuestos quirales, las actividades
en los diversos receptores de PPAR varía entre los isómeros S y
R. Se prefiere que estos isómeros dependan sobre la utilidad
30 particular deseada del compuesto. En otras palabras, aunque con
el mismo compuesto, es posible que el isómero S será preferido

para algunos usos, mientras que el isómero R será preferido para otros.

Será apreciado también por aquellos expertos en la técnica que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse también en la forma de su sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales convencionales formadas de bases o ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables así como también sales de adición de ácido de amonio cuaternario. Ejemplos más específicos de sales adecuadas de ácido incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico hidroxinaftoico, hidroyódico, málico, esteroico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no en sí mismos farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermediarios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina. Referencia de aquí en adelante para un compuesto de acuerdo con la invención incluyen ambos compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables son administrados convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas.

Tales composiciones puede convenientemente estar presentes para uso en forma convencional en mezcla con uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente
5 invención puedan ser administrados terapéuticamente como la química cruda, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. El portador o portadores deben ser "aceptables" en el sentido de que sean compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el receptor del
10 mismo.

Por consiguiente, la presente invención además proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, por lo
15 tanto y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea por ejemplo, por inyección o por tableta de depósito, intradérmica,
20 intratecal, intramuscular por ejemplo, por depósito e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la ruta más adecuada puede depender por ejemplo, de la condición y trastorno del receptor. Las formulaciones puede convenientemente estar presentes en forma de dosis unitarias y pueden prepararse
25 por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de conducir en asociación los compuestos ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes de accesorio. En general, las formulaciones son preparadas por uniformidad y que conducen
30 íntimamente en asociación el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y luego,

si es necesario, configuración del producto en la formulación deseada.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas (por ejemplo tabletas masticables, en particular para administración pediátrico) cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente activo puede también presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Una tableta puede hacerse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes de accesorio. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de fluido libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con otros excipientes convencionales tales como agentes aglomerantes, (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucilago de almidón o polivinilpirrolidona), agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, maíz-almidón, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílica), desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato de almidón de sodio) o agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente ser revestidas o registradas y pueden formularse con el fin de proporcionar liberación retardada o controlada del ingrediente activo en la presente. Las tabletas

54

pueden ser revestidas de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de utilizarse. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tal como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles) tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y preservativos tales como p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Tales preparaciones pueden también ser formuladas como supositorios, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril acuosas y no acuosas que pueden contener anti-oxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o dosis múltiples, por ejemplo ampollas selladas y

~~88~~
55

viales, y pueden almacenarse en una condición deshidratada por congelación (lío­filizada) que requiere solamente la adición de un portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de utilizarse. Soluciones y suspensiones
5 para inyección extemporáneas pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y tabletas de la clase descrita previamente.

Formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con portadores usuales tales como manteca de cacao, grasa dura o polietilenglicol.

10 Formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo en forma bucal o sublingual, incluye tabletas que comprenden el ingrediente activo en una base con sabor tal como sucrosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden el
15 ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia.

Los compuestos pueden también ser formulados como preparaciones de depósito. Tales formulaciones que actúan mucho tiempo pueden administrarse por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular.
20 De esta forma, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

25 En adición a los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica con respecto al tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellas adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

30 Será apreciado por aquellos expertos en la técnica que hace referencia en la presente para el tratamiento que se prolonga a

profilaxis así como también el tratamiento de enfermedades establecidas o síntomas. Además, será apreciado que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que es tratada y la edad y la condición del paciente y será por último de la discreción del médico o veterinario que lo atiende. Sin embargo, en general, las dosis empleadas por tratamiento en adulto humano será típicamente en el intervalo de 0.02-5000 mg por día, de preferencia 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede convenientemente estar presente en una dosis simple o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre 0.1-99% del ingrediente activo, convenientemente de 30-95% para tabletas y cápsulas y 3-50% para preparaciones líquidas.

El compuesto de la fórmula (I) para uso en la presente invención puede utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos por ejemplo, estatinas y/o otras drogas que disminuyen los lípidos, por ejemplo, inhibidores de MTP y sobrerreguladores de LDLR. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo, metformina, sulfonilureas y/o agonistas de PPAR gamma (por ejemplo tiazolidindionas tales como, por ejemplo, Pioglitazone y Rosiglitazone). Los compuestos también pueden utilizarse en combinación con agentes antihipertensivos tales como antagonistas del canal cálcico e inhibidores de ACE. De esta forma la invención proporciona en un aspecto adicional el uso de una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional en el tratamiento de una enfermedad mediada con hPPAR alfa.

Cuando se utilizan los compuestos de fórmula (I) en

60
57

combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse ya sea secuencial o simultáneamente por cualquier ruta conveniente.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden ser presentadas convenientemente para utilizarse en la forma de una formulación farmacéutica y de esta forma las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió en lo anterior óptimamente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse ya sea secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando se combinan en la misma formulación, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación y pueden formularse para la administración. Cuando se formulan por separado pueden proporcionarse en cualquier formulación conveniente, de manera conveniente en tal forma como son conocidos tales compuestos en la técnica.

Cuando se utiliza un compuesto de fórmula (I) en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad mediada por hPPAR, la dosis de cada compuesto puede diferir de aquella cuando el compuesto se utiliza sólo. Dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

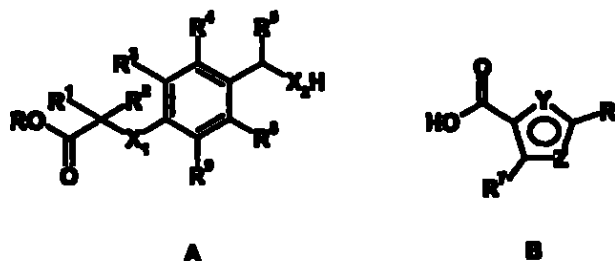
Compuestos de esta invención pueden prepararse convenientemente por un proceso general en donde una porción como (A) se acopla a un ácido (B) utilizando una reacción de acoplamiento de péptido. Observar que esta síntesis puede llevarse a cabo con el grupo ácido protegido por R. De

61
58

preferencia, R es alquilo de C₁₋₆ que puede hidrolizarse para dar un ácido de Fórmula (I), o si es hidrolizable fácilmente, puede administrarse el éster resultante.

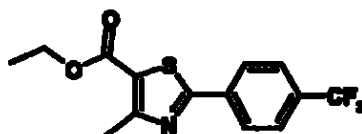
Compuestos de fórmula (A) y (B) pueden estar disponibles comercialmente o su síntesis será aparente para una persona experta, por ejemplo por métodos análogos para aquellos descritos más adelante.

10



15

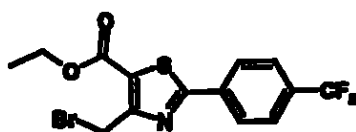
La invención se ilustra además por los siguientes ejemplos que no deben construirse como constituyentes de una limitación de la misma.



20 Intermediario 1:

Una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (35.3 g, 29.7 ml, 0.21 mol) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (44 g, 0.21 mol) en EtOH (300 ml) se llevó a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el solvente se eliminó *in vacuo*. El producto final (intermediario 1) se recrystalizó a partir de un mínimo de MeOH para producir 40 g (59%) de producto final como un sólido de color blanco. RMN-¹H (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

30

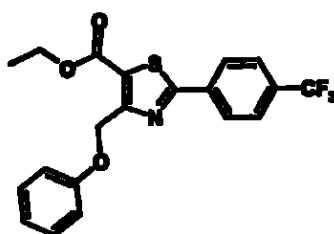


Intermediario 2:

A una solución del Intermediario 1 (15.75 g, 50 mmol) en 250 ml de CCl_4 se agregó NBS (1.96 g, 11 mmol). Se agregó a la
5 suspensión resultante AIBN (1 g) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas, luego se extrajo por filtración y concentró *in vacuo*. El residuo se extrajo en CH_2Cl_2 (500 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró hasta sequedad para producir después de la
10 cromatografía en columna eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_6\text{H}_{12}$ (40/60) del compuesto del título (73%).

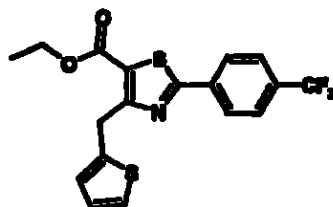
CG/EM: m/z: 393-395

15

**Intermediario 3:**

A una solución del Intermediario 2 (394 mg, 1 mmol) en 25
20 ml de acetona se agregaron Fenol (100 mg, 1.1 mmol) y Cs_2CO_3 (355 mg, 1.1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 12 horas. Después de filtración, concentración bajo vacío el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lavó con NaOH 0.1N (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se
25 concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (94%). RMN- ^1H (CDCl_3): δ 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

30

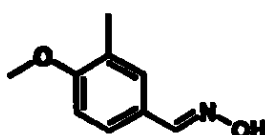


Intermediario 4:

A una solución del Intermediario 2 (1 g, 2.5 mmol) en 50 ml de DME bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron (87 mg, 0.075 mmol) de Pd(PPh₃)₄. Después de calentar a 50°C durante 20 minutos se agregó una solución de ácido 2-tienilborónico (480 mg, 3.75 mmol) en una mezcla de EtOH/DME (20 ml/20 ml) seguido por una solución de Na₂CO₃ 2M (5 ml). Después de agitar a 50°C durante 18 horas, la extracción se hizo (x3) con CH₂Cl₂ (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron hasta sequedad. El monitoreo de CCF y RMN-¹H de esta mezcla cruda indica que todavía permanece el intermediario 3 de partida. La agitación durante la noche del producto crudo en DMF (10 ml) con PS-Trifenilfosfina (1 g, 1-1.5 mmol/g, Argonaut) permite el atrapamiento del derivado de bromuro. Después de la filtración y concentración bajo vacío se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (33%).

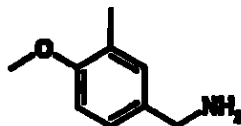
CG/EM: m/z 397.

20

**Intermediario 5:**

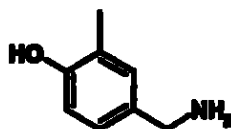
A 4-metoxi-3-metilbenzaldehído (1 equiv., Acros) en EtOH (150 ml) a temperatura ambiente se agregó H₂NOH.HCl (1.6 equiv.), (3 equiv.) NaOAc en 150 ml de H₂O y la reacción se agitó durante 2 horas. Se evaporó el EtOH, y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (93%).

P.f. 71-73°C

**5 Intermediario 6:**

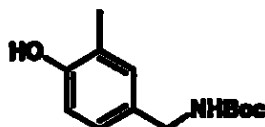
Al intermediario 5 (1 equiv.) en MeOH (200 ml) a temperatura ambiente se agregó HCO₂NH₄ (6 equiv.), Pd/C (0.01 equiv.) y tamices moleculares. La reacción se calentó luego a reflujo durante 18 horas. La reacción se filtró a través de celita, se evaporó hasta sequedad y se trató con HCl (1N). La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂, se filtró, se basificó a pH >14 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título como un aceite (46%).

EM m/z 151

**20 Intermediario 7:**

El intermediario 6 (1 equiv.) en HBr/H₂O en exceso al 40% (Aldrich) se llevó a reflujo durante 18 horas. La reacción se evaporó luego hasta sequedad para producir la sal de bromhidrato del compuesto del título como un sólido de color gris (97%).

25 P.f. 235-237°C

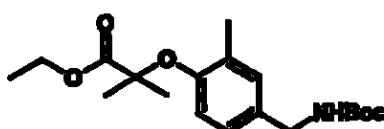
**30 Intermediario 8:**

Al Intermediario 7 (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0°C se

agregó Et₃N (3 equiv.). Se agregó en gotas anhídrido de Boc (0.95 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 18 horas. Se agregó HCl (1N) y la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco (96%).

P.f. 105-107°C.

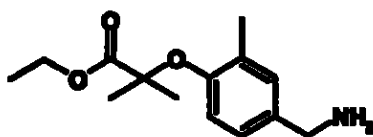
10



Intermediario 9:

Al intermediario 8 (1 equiv.) en DMF (150 ml) se agregó K₂CO₃ (3 equiv.) y la reacción se calentó a 70°C. Se agregó en gotas 2-bromo-2-metilpropionato de etilo (1.3 equiv.) y la reacción se agitó durante 72 horas a 70°C. La reacción se vertió en hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH (0.5 N), luego con H₂O y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se filtró, se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título como un aceite (69%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 7.05 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.80 (s amplio, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (t, 3H).

25



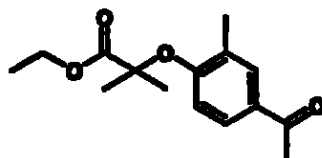
Intermediario 10:

Al intermediario 9 (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente se agregó en gotas CF₃COOH (7 equiv.) y la reacción se

30

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se evaporó hasta sequedad, se trató con solución de K_2CO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad para producir el compuesto del título como un aceite (82%). RMN- ^1H ($CDCl_3$): δ 7.00 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (s amplio, 2H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

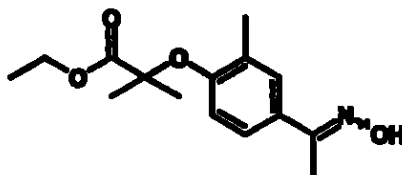
10



Intermediario 11:

A una solución de 4-hidroxi-3'-metil-acetofenona (50 g; 0.33 mol) en 1.5 l de acetona se agregó carbonato de Cesio (216.9 g, 0.66 mol). Después de agitar a reflujo durante 30 minutos se agregó etil-2-bromoisobutirato (97 ml, 0.66 mol) a la mezcla y se mantuvo el reflujo. Se agregaron las mismas cantidades como en lo anterior de carbonato de cesio y etilbromoisobutirato en dos tiempos para completar la reacción. La mezcla se filtró luego y después de la concentración hasta sequedad el residuo se extrajo con 2 l de CH_2Cl_2 y se lavó 3 veces con agua (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron bajo vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color café (87%). RMN- ^1H ($CDCl_3$): δ 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

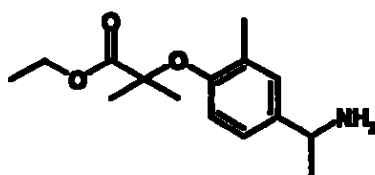
30



Intermediario 12:

A una solución del Intermediario 11 (7.55 g, 28.6 mmol) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (3.2 g, 45.76 mmol) y acetato de sodio (7 g, 85.8 mmol) en solución en agua (75 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, se eliminó EtOH bajo presión reducida y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para producir el compuesto del título (96%) como un aceite.

10 RMN-¹H (CDCl₃): δ 7.30 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.15 (q, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).



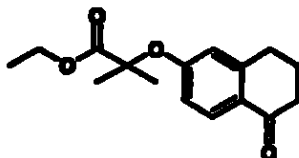
15

Intermediario 13:

A una solución del intermediario 12 (7.7 g, 27.6 mmol) en MeOH (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregaron formiato de amonio (10.4 g, 166 mmol) y Pd/C al 10% (700 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas y se filtró en una almohadilla de celita. Después de lavaron con MeOH (100 ml) el filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (250 ml) y HCl 1N (250 ml). La capa acuosa se separó y se basificó a pH=14 con NaOH al 35%. La extracción se llevó a cabo luego con CH₂Cl₂ (300 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró hasta sequedad para producir el compuesto esperado como un aceite incoloro (57%).

EM: m/z 265

30

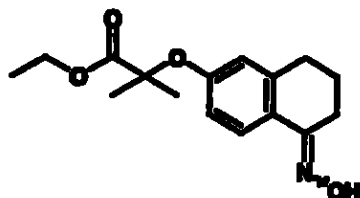


65

Intermediario 14:

6-hidroxi-1-tetralona (20 g, 0.125 mol) y carbonato de potasio (28 g; 0.2 mol) se agitaron a temperatura ambiente en 250 ml de metilisopropilcetona durante 15 minutos. Se agregó etilbromoisobutirato (20 ml; 0.13 mol) y la mezcla se llevó a reflujo 10 horas con agitación. La mezcla se filtró, se concentró, se trató con agua y se extrajo con éter dietílico. La solución etérea se lavó con hidróxido de sodio diluido, agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título (42%) como un aceite.

EM: m/z 276



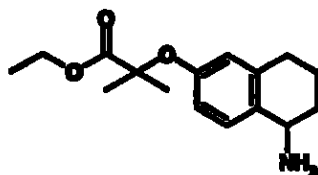
15

Intermediario 15:

A una solución del Intermediario 14 (2 g; 7.2 mmol) en 50 ml de Etanol se agregó una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1 g; 15 mmol) en agua (5 ml), seguido por acetato de sodio (1.2 g; 15 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró luego hasta sequedad y se calentó con agua para dar un aceite el cual se cristalizó con reposo. Después de filtración, lavado con agua y secado, se obtuvo el compuesto del título como cristales de color crema (81%).

P.f. 80°C

EM: m/z 291



30

Intermediario 16:

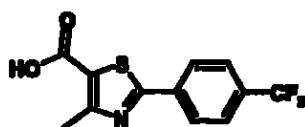
Una mezcla del Intermediario 15 (1.6 g; 5.5 mmol) en 100 ml de Etanol y Pd/C al 10% (0.2 g) se hidrogenó 16 horas a 50°C en un aparato Parr bajo una presión de 30 bares. Después de la filtración a través de una almohadilla de celita y concentración bajo vacío, se obtuvo el compuesto del título como un aceite (79%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 7.15 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.9 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (s, 6H), 1.2 (t, 3H)

10

Procedimiento general 1 para la hidrólisis de los ésteres etílicos

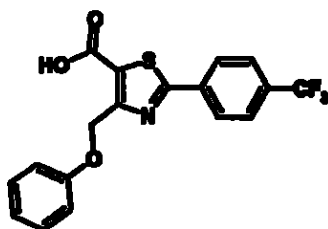
A una solución del éster etílico (1 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó (3 equiv.) NaOH (1N) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se acidificó con HCl (1N) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El sólido se trituró con Et₂O, se recolectó y secó bajo vacío para producir el producto final.

20

**Intermediario 17:**

El Intermediario 1 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 1 para producir el intermediario 17 (89%) como un sólido de color blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 13.55 (s amplio, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

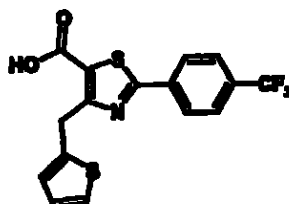
30



Intermediario 18:

El Intermediario 3 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 1. Después de la eliminación de EtOH bajo presión reducida, el residuo se trató con HCl y se recolectó el sólido, se lavó con agua y se secó bajo vacío para producir un polvo de color blanco (86%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 8.05 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.2 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.45 (s, 2H).

10

**Intermediario 19:**

El Intermediario 4 (330 mg, 0.85 mmol) se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 1. Después de la eliminación de EtOH bajo presión reducida, el residuo se extrajo con EtOAc (150 ml), la fase acuosa se acidificó a pH = 1 con HCl 1N. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad para producir después de la cromatografía de columna eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (85/15) del compuesto del título (98%) como un sólido blanquecino.

20

EM (AP+): 369.88 (M+1)

Procedimiento general 2 para la reacción de acoplamiento de péptido entre los Intermediarios de tipo A y B

Al Intermediario B (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (75 ml) a temperatura ambiente se agregó HOBt (1.1 equiv.), EDC (1.1 equiv.) y Et₃N (3 equiv.). A la mezcla se agregó el Intermediario A y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se lavó con HCl (1N), NaOH (1N) y 2 x H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El compuesto crudo se sometió a cromatografía o se recristalizó a

25

30

Procedimiento general 3 para la reacción de acoplamiento de péptido entre los intermedarios de tipo A y B

CCOC(=O)C(C)(C)Oc1ccc(cc1)C(C)C(=O)Nc2c(C)c(C)nc2-c3ccc(C)cc3

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

P.f. 116°C

CC(C)OC(=O)c1ccc(C(C)CNC(=O)c2c(C)c(C)c(C)c2-c3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1

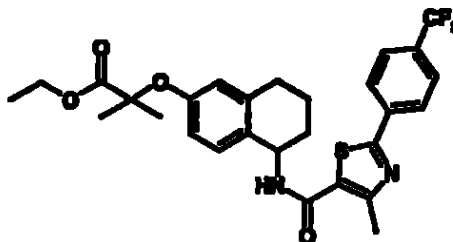
Ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[4-metil-2-[4-trifluor metilfenil]-

tiazol-5-ilcarbonil)aminoetil}fenoxilpropiónico

El Ejemplo 1 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 1. Después de la cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (95:5) se obtuvo el compuesto del título a partir de una recristalización en tolueno como un sólido de color blanco (63%).

EM (AP-): 505.1 (M-1)

10



Ejemplo 3:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-[[4-metil-2-[4-trifluorometil-fenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxil]propiónico

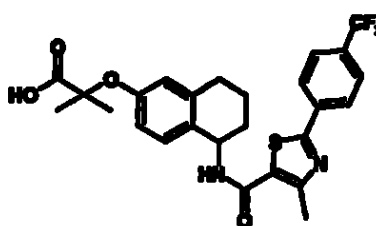
15

El intermediario 19 y el intermediario 2 se hicieron reaccionar como se describe en el procedimiento general 2 para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco después de la recristalización con acetonitrilo (74%).

20

P.f. 142°C

25



Ejemplo 4:

Ácido 2-metil-2-[5-[[4-metil-2-[4-trifluorometil-fenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxil]propiónico

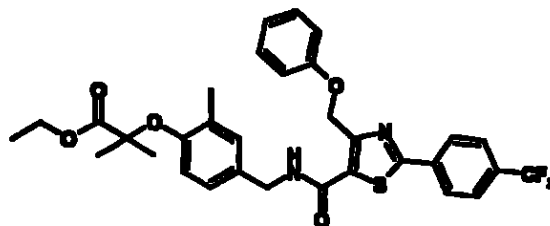
30

El Ejemplo 3 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 1. Se obtuvo el compuesto del título como

un polvo de color blanco (67%) a partir de la recristalización en acetonitrilo.

P.f. 158-160°C

5



10

Ejemplo 5:

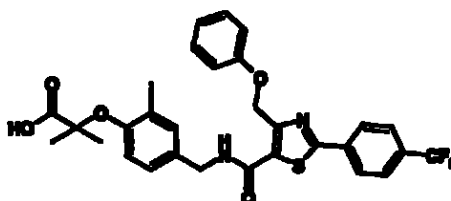
Éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[[4-fenoximetil]-2-[4-trifluorometil]-fenil]-tiazol-5-[[carbonil]amino]metil]]fenoxi]propiónico

El intermediario 19 y el intermediario 5 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 2 para producir el compuesto del título como un aceite de color amarillo (66%). Se sometió a cromatografía: C₆H₁₂/EtOAc (80/20)

EM (AP-): 611.2 (M-1)

EM (AP+): 613.1 (M+1)

20



25

Ejemplo 6:

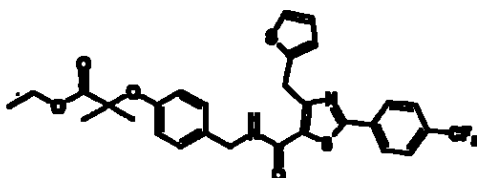
Ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[[4-fenoximetil]-2-[4-trifluorometil]-fenil]-tiazol-5-[[carbonil]amino]metil]]fenoxi]propiónico

El Ejemplo 5 se hizo reaccionar como se describe en el procedimiento general 1. Después de la cromatografía eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (96:4) se obtuvo el compuesto del título a partir

30

P.f. 146°C

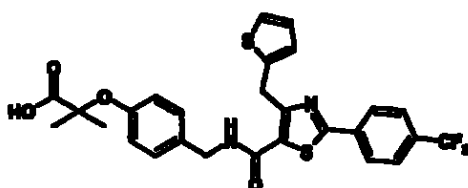
5 EM (AP+): 585 (M+1)



Éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[[4-tiofen-2-ilmetil]-2-[4-trifluoro-metilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil]fenoxil]-propiónico

EM (AP-): 601.03 (M-1)

EM (AP+): 602.92 (M+1)



Ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[[4-tiofen-2-ilmetil]-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxil]-propiónico

El Ejemplo 7 se hizo reaccionar como se describe en el
30 procedimiento general 1. Después de la cromatografía eluyendo
con CH₂Cl₂/MeOH (95:5) se obtuvo el compuesto del título a partir

72-75

de recristalizaciones consecutivas en hexano y tolueno como un polvo de color blanco (23%).

P.f. 147°C

EM (AP-): 573.1 (M-1)

5 **Ensayo de Enlace**

Se probaron compuestos para su capacidad para enlazar a hPPAR gamma, hPPAR alfa o PPAR delta utilizando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (SPA). El dominio de enlace de ligando PPAR (LBD) se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas por polyHis y se purificó. El LBD se marcó luego con biotina y se Inmovilizó en perlas de proximidad de centelleo modificadas con estreptavidina. Las perlas se incubaron luego con una cantidad constante del radioligando apropiado (³H-BRL 49653 para PPAR gamma, radiomarcado de ácido 2-(4-(2-(2,3-ditritio-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)-fenoxi)-2-metilbutanoico para hPPAR alfa (ver WO 00/08002) y se marcó GW 2433 para PPAR delta (ver Brown, P. J et al. *Chem. Biol.* 1997, 4, 909-918 para la estructura y síntesis de este ligando y concentraciones variables del compuesto de prueba, y después de la equilibración la radioactividad unida a las perlas se midió por un contador de centelleo. La cantidad de enlace no específica, cuando se valora por pozos de control que contenían 50 µM del ligando no marcado correspondiente, se sustrajo de cada punto de datos. Para cada compuesto probado, se construyeron las trazas de la concentración de ligando vs. CPM de radioligando unido y se estimaron los valores de K_i aparentes a partir de cuadrados apropiados no lineales mínimos de los datos asume el enlace competitivo simple. Los detalles de este ensayo han sido reportados en otra parte (ver, Blanchard, S. G. et al. Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.*

1998, 257, 112-119).

Ensayo de transfección:

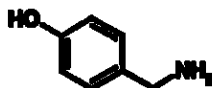
(i) ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il]metil)sulfanil-fenoxi}acético.

5 Este compuesto se utilizó como una referencia de PPARdelta en los ensayos de transfección descrito más adelante y se preparó de acuerdo con el método reportado en WO200100603-A1

10 **(ii) ácido 2-metil-2-[4-{[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-il]carbonil)amino]-metil}-fenoxi]propiónico.**

Este compuesto se utilizó como una referencia de PPAR alfa en el ensayo de transfección descrito más adelante y se preparó de acuerdo con el método reportado en WO200140207-A1 (y se reproduce más adelante).

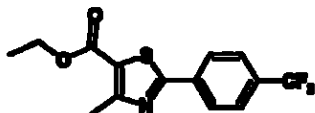
15



Intermediario (a):

Mismo procedimiento de Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13. Se agregó a 4-metoxibencilamina (25 g, 0.18 mol; Aldrich) 46% de HBr en H₂O (106 ml, 0.9 mol; Aldrich). La reacción se llevó a reflujo durante la noche, luego se enfrió la reacción a 0°C y se neutralizó a pH 7 lentamente con KOH(aq). La reacción se agitar durante ~30 minutos, luego el sólido se filtró y secó. El sólido se redisolvió en MeOH caliente, se filtró y la solución se enfrió para producir 19 g (85%) del intermediario 1. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 8.0 (s amplio, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (s amplio, 2H).

30

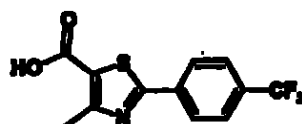


Intermediario (b):

74 ~~77~~

Una solución de 2-cloroacetoacetato de etilo (35.3 g, 29.7 ml, 0.21 mol) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (44 g, 0.21 mol) en EtOH (300 ml) se llevó a reflujo durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente se eliminó el solvente *in vacuo*. El producto final (intermediario (b)) se recristalizó a partir de un mínimo de MeOH para producir 40 g (59%) de producto final como un sólido de color blanco. RMN-¹H (CDCl₃): δ 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H).

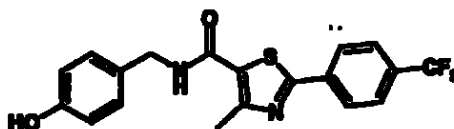
10



Intermediario (c):

Al intermediario (b) (1.84 g, 5.8 mmol) en THF se agregó LiOH 1N (6 ml, 6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de ~3 horas, la reacción se neutralizó con HCl 1N, se extrajo 3 x 100 ml de EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo vacío para producir 1.5 g (89%) del intermediario (b) como un sólido de color blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 13.55 (s amplio, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H).

20



Intermediario (d):

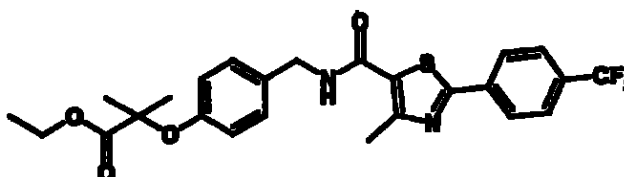
Al intermediario (c) (1 g, 7 mmol) en CH₂Cl₂/DMF (1:1) se agregó HOBt (565 mg, 4.2 mmol; Aldrich), EDC (800 mg, 4.2 mmol; Aldrich) y el Intermediario 1 (860 mg, 7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, se trató con H₂O y se extrajo 3x 100 ml de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con HCl 1N, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y evaporaron para producir

25

30

una mezcla (N-sustituida y N,O-sustituida). La mezcla se disolvió en MeOH y se trató con NaOH 1N. La reacción se agitó 18 horas a 50°C. El solvente se eliminó *in vacuo*, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) para producir 610 mg (47%) del intermediario 6 como un sólido de color blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H).

10

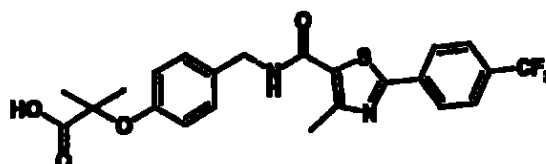


Intermediario (e):

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]tiazol-5-ilcarbonil]amino]metil]fenoxi]-propiónico

Al Intermediario (d) (710 mg, 1.81 mmol) en DMF (50 ml) se agregó el K₂CO₃ (275 mg, 1.99 mmol) seguido por el 2-bromo-2-metilpropanato de etilo (280 µl, 1.91 mmol; Aldrich) y la reacción se calentó a 80°C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se trató con agua (200 ml), se extrajo 3 x 50 ml de CH₂Cl₂, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se sometió a cromatografía (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1). Para producir 680 mg (77%) del Ejemplo 1 como un aceite claro. RMN-¹H (CDCl₃): δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

30



Ácido 2-metil-2-[4-[[[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-metil]fenoxi]propiónico

Al Intermediario (e) (680 mg, 1.39 mmol) en MeOH se
 5 agregó NaOH 1N (1.6 ml, 1.6 mmol) y la reacción se agitó a 60°C.
 Después de 18 horas, la reacción se enfrió a temperatura
 ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se trató con HCl 1N,
 se extrajo 3 x 20 ml de THF y el solvente se eliminó bajo vacío. Se
 precipitaron 500 mg (75) del compuesto del título como un sólido
 10 de color blanco a partir de un mínimo de CH₂Cl₂ y pentano. P.f.:
 cambios de la forma entre 60-70°C; CL/EM (m/z): 477.22 (100%,
 AP-), 479.12 (100%, AP+); análisis C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5.71 (57.73),
 H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70).

(iii) 5-[4-[2-(Metil-piridin-2-il-amino)-etoxil-bencil]-tiazolidin-2,4-
 15 **diona**

Este compuesto se utilizó como una referencia de PPAR
 gamma en el ensayo de transfección descrito más adelante y se
 preparó de acuerdo con el método reportado en *J. Med. Chem.*
 1994, 37(23), 3977

20 Los compuestos fueron tamizados para potencia funcional en
 ensayos de transfección transitorios en células CV-1 por su
 capacidad para activar los subtipos de PPAR (ensayo de
 transactivación). Se utilizó el sistema receptor quimérico
 previamente establecido para permitir la comparación de la
 25 actividad transcripcional relativa de los subtipos receptores en el
 mismo gen objetivo y para prevenir la activación receptora
 endógena a partir de complicar la interpretación de los resultados.
 Ver, por ejemplo, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T.
 A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic
 30 thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome
proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma), *J. Biol.*

Chem. 1995, 270, 12953-6. Los dominios de enlace del ligando para PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta murinos y humanos fueron fusionados cada uno al dominio de enlace de GAL4 DNA del factor de transcripción de levadura. Las células CV-1 fueron

5 transfectadas transitoriamente con vectores de expresión para la quimera PPAR respectiva junto con un constructo reportero que contenía cinco copias del sitio de enlace GAL4 DNA que divide la expresión de fosfatasa alcalina placentaria secretada (SPAP) y β -galactosidasa. Después de 16 horas, se intercambió el medio a

10 medio DME complementado con suero de ternera fetal deslipidado al 10% y el compuesto de prueba en la concentración apropiada. Después de unas 24 horas adicionales, se prepararon los extractos celulares y se ensayó para la actividad de fosfatasa alcalina y β -galactosidasa. La actividad de fosfatasa alcalina se

15 corrigió para eficiencia de transfección utilizando la actividad de β -galactosidasa como un estándar interno (ver, por ejemplo, Kliewer, S. A., et. al. *Cell* 83, 813-819 (1995)). Se utilizó Rosiglitazona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo de hPPAR gamma. El control positivo en los ensayos de hPPAR

20 alfa fue ácido 2-(2-metil-3-[3-(3-(4-ciclohexilamino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)])[1,3,5]triazin-2-ilamino}propil]feniltio)-2-metil-propiónico. El control positivo para los ensayos de PPAR delta fue ácido 2-{2-metil-4-[(4-metil-2-{trifluorometil}fenil)-1,3-tiazol-5-il]metil)sulfanil]fenoxi}acético.

25 Todos los Ejemplos de ácido anteriores mostraron al menos 50% de activación de hPPARa con relación al control positivo en concentraciones de 10^{-7} o menos.

Las actividades en tres subtipos de hPPAR se reportaron en la tabla a continuación para los ejemplos en la forma ácida y se

30 expresaron en nanomolar.

78 81

Ejemplos	EC50 hPPAR α	EC50 hPPAR δ	EC50 hPPAR γ
2	1.7	190	870
4	10	8600	2224
6	10	1130	10000
8	17	250	1710

5

10

15

20

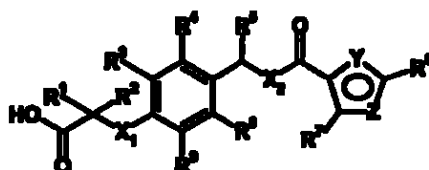
25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables

5



En donde

10 R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo de C_{1-3} o R^1 y R^2 los cuales están unidos al mismo átomo de carbono pueden junto con el átomo de carbono al cual están unidos formar un anillo cicloalquilo de 3-5 miembros;

X_1 representa O o S;

15 Cada R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representa independientemente H, halógeno, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

R^5 representa H o alquilo de C_{1-6} o R^4 y R^5 juntos forman un anillo cicloalquilo de 3-6 miembros.

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

Uno de Y y Z es N, y el otro es O o S;

20 R^6 representa fenilo o piridilo (en donde el N está en la posición 2 ó 3) y es sustituido opcionalmente por uno o más halógenos, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (sustituido opcionalmente por halógeno), con la condición de que cuando R^6 es piridilo, el N es insustituido.

25

R^7 representa alquilo de C_{1-6} (sustituido opcionalmente por uno o más halógenos), alquilo de C_{0-6} -heteroarilo de 5 miembros, alquilo de $C_{0-6}-(O)_n$ -fenilo, en donde n es 0 ó 1 con la condición de que cuando R^1 y R^2 son metilo, R^3 y R^6 son H, R^5 es H, entonces R^7 no puede ser CH_3 o CF_3 .

30

2. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque es un agonista selectivo de hPPAR alfa.

3. Un compuesto tal y como se describe en las
5 reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque X_1 representa O.

4. Un compuesto tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 3, caracterizado porque R^1 y R^2 son metilo.

5. Un compuesto tal y como se describe en las
10 reivindicaciones de la 1 a la 4, caracterizado porque R^3 es metilo o H.

6. Un compuesto tal y como se describe en las reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizado porque R^4 es H o junto con R^5 forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros.

15 7. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 6, caracterizado porque R^6 y R^7 son H.

8. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, caracterizado porque R^8 representa CH_3 o junto con R^4 forman un anillo cicloalquilo de 6
20 miembros.

9. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8, caracterizado porque X_2 representa NH.

10. Un compuesto tal y como se describe en las
25 reivindicaciones de la 1 a la 9, caracterizado porque Z representa N.

11. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10, caracterizado porque Y representa S.

30 12. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 11, caracterizado porque R^9 es

monosustituido.

13. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizado porque R⁹ es monosustituido en la posición para.

5 14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R⁹ es fenilo.

15. Un compuesto tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

10 éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-fenoximetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-fenoximetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]metil}fenoxi]propiónico

15 éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-tiofen-2-ilmetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-[[4-tiofen-2-ilmetil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propiónico

20 éster etílico del ácido 2-metil-2-[5-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]propiónico

éster etílico del ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]etil}fenoxi]propiónico

25 ácido 2-metil-2-[5-[[4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]propiónico

ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]etil}fenoxi]propiónico.

16. Ácido 2-metil-2-[3-metil-4-{1-[(4-metil-2-[4-trifluorometilfenil]-tiazol-5-ilcarbonil)-amino]etil}fenoxi]propiónico.

17. Un compuesto tal y como se describe en cualquiera de

las reivindicaciones de la 1 a la 16 para uso en terapia.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 16.

5 19. Una composición farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 18, caracterizada porque además comprende un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 útil para la fabricación de un medicamento
10 para el tratamiento de una enfermedad o condición de hPPAR alfa.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, caracterizado porque la enfermedad o condición mediada por hPPAR alfa es dislipidemia, síndrome X, fallo cardíaco, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus
15 tipo II, diabetes tipo I, resistencia a insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia, y anorexia nerviosa.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



88
84

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE ANTONIO LLORED
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N° 11402

ASUNTO:	Radicación N°	03-106071
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/05885
	Fecha inicio fase nacional	31/12/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 28-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

12 6 DIC 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.