

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 108490 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03106490 00000000 Folios: 75
Fecha (Ant): 2003-12-03 16:20:09
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8080 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**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, Barkatay
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN Inglaterra.Nacionalidad o Domicilio: Middlesex,
Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.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 17.159.681 TP 10.784

④

**INVENTOR(ES
(72)**

Nombre: GELLIBERT, Francoise, Jeanne.

Dirección: GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, 25 avenue de Quebec,
F-91951 Les Ulis.

Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05886Fecha: 29-05-2002Publicación Internacional No. WO 02/096895 A1Fecha: 05-12-2002

⑥

Título (54)**"DERIVADOS DE OXAZOL/ TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR HPPAR-
ALFA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 277/58AGIK 31/425

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

GB

31-05-2001

0113231.5

⑨

Comprobante de Pago No. 3 - 83,309**Fecha:** Noviembre 13, 2003

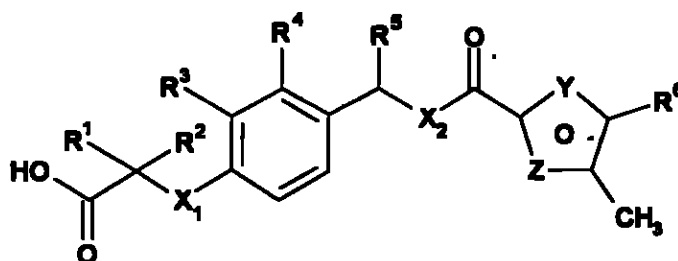
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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

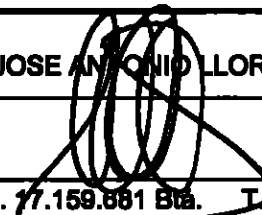
FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA: 

C.C. 77.159.681 Bta. T.P. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03106490 00000000
Fecha (MM): 2003-12-03 16:29:09
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NPCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 3 - 83,309
FECHA : NOVIEMBRE 13 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

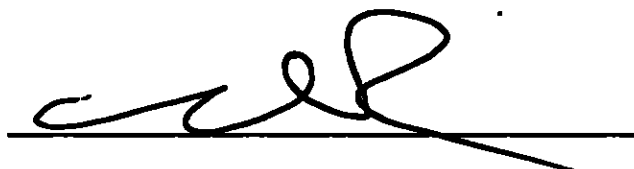
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	19921153	13/11/2003	5,818,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	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 ASUNTO 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

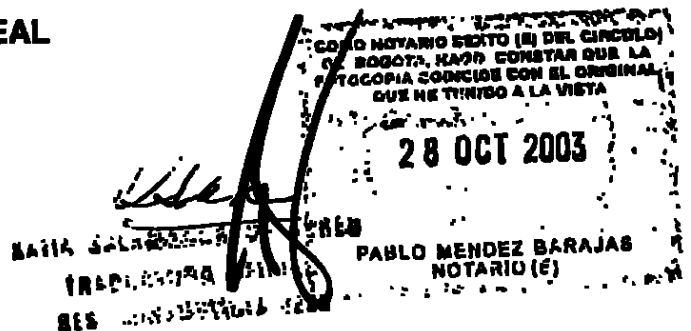
CERTIFICADO NOTARIAL EN ESPAÑOL, EXPEDIDO POR DE PINNA, DADO EN LONDRES, EL 22 DE ENERO DE 2001.

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



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

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

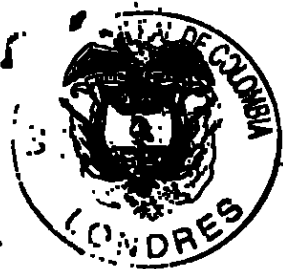
Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.

[Firma]
LILIA SALAMONCA DE AGUILO
INTERPRETE OFICIAL
R.E. MINISTECOL 1288

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 FEB 13 A 11:57
[Firma]
JEF. DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
[Firma]
409576
[Firma]
COYAFIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES CORRESPONDIENTES

[Firma]
COMO NOTARIO BRATO (M. J. C. G. N. S. L.)
DE BOGOTA PAGO FUISTAR G. N. L.
FOTOCUPLA CONJUNTO CON EL ORIGINAL
QU. M. J. C. G. N. S. L. A LA VISTA
28 OCT 2003
PABLO MELENDEZ P. P. J. A. D.
NOTARIO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
 TELEPHONE: 020 7637 8883 TELEFAX: 020 7637 8804
 E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

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.

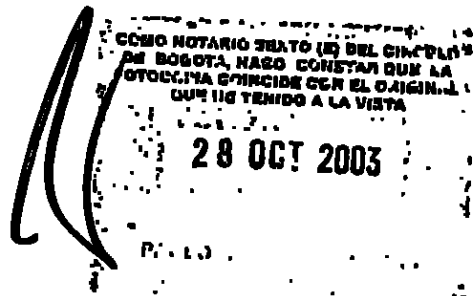
Que el Señor GRAHAM GEORGE BRERETON, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario JOHN DAVID WOODWARD.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento.

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veinticuatro (24) 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



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

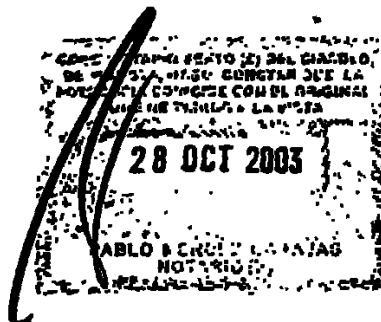
2001 FEB - 8 12: 42

OFICINA DE LEGALIZACIONES
ESTADO DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

311039

Jairo Rocio
CARTA FISCAL APARECE EN EL
DOCUMENTO REPRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS



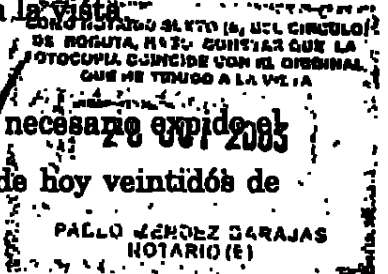
Y , el infrascrito, JOHN DAVID WOODWARD, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

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

Los abajo firmados,

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 1º. 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, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones, instaurar 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 producirse oposición, pasando las antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, matar a árbitros, desistir, pedir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias; y por el presente declaramos desde ahora válidas y buenas cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieran 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,

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

of

Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex
UB6 0NN

by ~~JOSE ANTONIO LLOREDA~~ 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, so as to comply with paragraph 1º. 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, resources, 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 of opposition, where proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to assist to trial, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

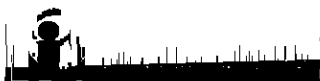
We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

for GLAXO GROUP LIMITED
by its Attorney

Given and signed this

Graham Brereton

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



F R M A T O D E D I G I T A L I Z A C I O N
R E L A C I O N D E A N E X O S



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in the United States of America

9

Expediente No		03106490.	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA ✓	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

~~10/11/03~~

02.01.2003

Folios
10: Extracto de
11: Tarsos de
12: Tarsos de
13: Tarsos de

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente SAL/PF4240	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/05886	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/05/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 31/05/2001
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

DERIVADOS DE OXAZOL/IAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR HPPAR-ALFA

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05886

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D277/56 A61K31/42 A61K31/425

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 A61P

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)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 00 64876 A (MCGEEHAN GERARD M; MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MAR) Noviembre 2, 2000 (2000-11-02) resumen; reivindicaciones	1-23
Y	WO 01 00603 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ; GELLIBERT FRANCOISE JEANNE (FR); GLAXO GR) Enero 4, 2001 (2001-01-04) resumen; reivindicaciones	1-23
Y	WO 01 16120 A (DOMINIANNI SAMUEL J ; MATTHEWS DONALD P (US); MICHELLYS PIERRE YVES) Marzo 8, 2001 (2001-03-08) resumen; reivindicaciones	1-23
Y	EP 0 930 299 A (JAPAN TOBACCO INC) Julio 21, 1999 (1999-07-21) resumen; reivindicaciones	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

'E' 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

5 de Septiembre de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

16/09/2002

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

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

Funcionario autorizado

Frelon, D

78
12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05886

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 1 067 109 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) Enero 10, 2001 (2001-01-10) resumen; reivindicaciones ---	1-23
A	FORMAN B M ET AL: "FARMACOS HIPOLIPIDEMICOS, ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS, Y EICOSANOIDES SON LIGANDOS PARA LOS RECEPTORES ALFA Y DELTA ACTIVADOS POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMA" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, WASHINGTON, US, vol. 94, Abril 1997 (1997-04), páginas 4312-4317, XP002936584 ISSN: 0027-8424 todo el documento —	1-23

16
13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05886

Castilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (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 y 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).

Castilla 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.

75
14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05886

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0064876	A	02-11-2000	AU	4807000	A	10-11-2000
				BR	0010126	A	26-02-2002
				CN	1356983	T	03-07-2002
				CZ	20013834	A3	17-04-2002
				EP	1177176	A1	06-02-2002
				NO	20015226	A	05-12-2001
				WO	0064876	A1	02-11-2000
WO	0100603	A	04-01-2001	AU	5817100	A	31-01-2001
				BR	0011891	A	05-03-2002
				CN	1358179	T	10-07-2002
				CZ	20014664	A3	13-03-2002
				WO	0100603	A1	04-01-2001
				EP	1189895	A1	27-03-2002
				NO	20016078	A	13-12-2001
WO	0116120	A	08-03-2001	TR	200103612	T2	21-05-2002
				AU	7073400	A	26-03-2001
				EP	1206457	A1	22-05-2002
				WO	0116120	A1	08-03-2001
EP	0930299	A	21-07-1999	US	6417212	B1	09-07-2002
				JP	3215048	B2	02-10-2001
				JP	9323982	A	16-12-1997
				AU	740444	B2	01-11-2001
EP	0930299	A	21-07-1999	AU	3866597	A	06-03-1998
				BG	103268	A	29-12-2000
				BR	9711627	A	24-08-1999
				EE	9900069	A	15-10-1999
				EP	0930299	A1	21-07-1999
				NO	990700	A	19-04-1999
				NZ	334738	A	26-01-2001
				PL	331861	A1	16-08-1999
				SK	21099	A3	16-05-2000
				US	6204277	B1	20-03-2001
				CN	1233241	A	27-10-1999
				CZ	9900536	A3	14-07-1999
				WO	9807699	A1	26-02-1998
EP	1067109	A	10-01-2001	AU	3275999	A	27-09-1999
				EP	1067109	A1	10-01-2001
				WO	9946232	A1	16-09-1999

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SAL/PF4240	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/05886	International filing date (day/month/year) 29/05/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 31/05/2001
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

OXAZOL/ THIAZOL-DERIVATIVES ACTIVATORS OF THE HPPAR-ALPHA RECEPTOR

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05886

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/56 A61K31/42 A61K31/425

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 A61P

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)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 64876 A (MCGEEHAN GERARD M ;MORRIS ROBERT (US); ZHANG LITAO (US); BOBKO MAR) 2 November 2000 (2000-11-02) abstract; claims	1-23
Y	WO 01 00603 A (SIERRA MICHAEL LAWRENCE ;GELLIBERT FRANCOISE JEANNE (FR); GLAXO GR) 4 January 2001 (2001-01-04) abstract; claims	1-23
Y	WO 01 16120 A (DOMINIANNI SAMUEL J ;MATTHEWS DONALD P (US); MICHELLYS PIERRE YVES) 8 March 2001 (2001-03-08) abstract; claims	1-23
Y	EP 0 930 299 A (JAPAN TOBACCO INC) 21 July 1999 (1999-07-21) abstract; claims	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 claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *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

5 September 2002

Date of mailing of the international search report

16/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentplan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2340, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Frelon, D

26
17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05886

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 067 109 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 10 January 2001 (2001-01-10) abstract; claims	1-23
A	FORMAN B M ET AL: "HYPOLIPIDEMIC DRUGS, POLYUNSATURATED FATTY ACIDS, AND EICOSANOIDS ARE LIGANDS FOR PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTORS ALPHA AND DELTA" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US, vol. 94, April 1997 (1997-04), pages 4312-4317, XP002936584 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/05886

Box I 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 and 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 8:4(a).

Box II 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

h International Application No
PCT/EP 02/05886

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064876	A	02-11-2000	AU 4807000 A	10-11-2000
			BR 0010126 A	26-02-2002
			CN 1356983 T	03-07-2002
			CZ 20013834 A3	17-04-2002
			EP 1177176 A1	06-02-2002
			NO 20015226 A	05-12-2001
			WO 0064876 A1	02-11-2000
WO 0100603	A	04-01-2001	AU 5817100 A	31-01-2001
			BR 0011891 A	05-03-2002
			CN 1358179 T	10-07-2002
			CZ 20014664 A3	13-03-2002
			WO 0100603 A1	04-01-2001
			EP 1189895 A1	27-03-2002
			NO 20016078 A	13-12-2001
			TR 200103612 T2	21-05-2002
WO 0116120	A	08-03-2001	AU 7073400 A	26-03-2001
			EP 1206457 A1	22-05-2002
			WO 0116120 A1	08-03-2001
			US 6417212 B1	09-07-2002
EP 0930299	A	21-07-1999	JP 3215048 B2	02-10-2001
			JP 9323982 A	16-12-1997
			AU 740444 B2	01-11-2001
			AU 3866597 A	06-03-1998
			BG 103268 A	29-12-2000
			BR 9711627 A	24-08-1999
			EE 9900069 A	15-10-1999
			EP 0930299 A1	21-07-1999
			NO 990700 A	19-04-1999
			NZ 334738 A	26-01-2001
			PL 331861 A1	16-08-1999
			SK 21099 A3	16-05-2000
			US 6204277 B1	20-03-2001
			CN 1233241 A	27-10-1999
			CZ 9900536 A3	14-07-1999
			WO 9807699 A1	26-02-1998
EP 1067109	A	10-01-2001	AU 3275999 A	27-09-1999
			EP 1067109 A1	10-01-2001
			WO 9946232 A1	16-09-1999

(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 02/096895 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/42, 31/425

C07D 271/56,

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP02/05886

(22) Fecha de Registro Internacional:

Mayo 29, 2002 (29.05.2002)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0113231.5

Mayo 31 de 2001 (31.05.2001)

GB

(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, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática (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).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(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).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): GELLIBERT, Francoise, Jeanne [FR/FR]; GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, 25 avenue de Quebec, F-91951 Les Ulis (FR).

(74) Agente: LEAROYD, Stephanie, Anne; Glaxo Smith Kline, Corporate Intellectual Property 980 Great West Road (CN925.1), Brentford, Middlesex, TW8 9GS (GB).

(54) Título: "DERIVADOS DE OXAZOL/ TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR HPPAR-ALFA"

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I) y sus sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables: Fórmula I: (I) en la que: X_1 representa O o S; R^1 y R^2 son independientemente H o alquilo C_{1-3} o R^1 y R^2 que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilico de 3 a 5 miembros; R^3 y R^4 representan independientemente H, halógeno, -CH₃ y -OCH₃; R^5 representa H o alquilo C_{1-6} ; X_2 representa NH, NCH₃ o O; uno ente Y y Z es N, y el otro es O o S; R^6 representa fenilo o piridilo (en el que el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, CF₃, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (opcionalmente sustituido con halógeno), con la condición de que cuando R^6 es piridilo, el N no está sustituido.

(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)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/096895 A1

(51) International Patent Classification: C07D 277/56, A61K 31/42, 31/425

(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, GE, GD, GR, 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.

(21) International Application Number: PCT/EP02/05886

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0113231.5 31 May 2001 (31.05.2001) GB

(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).

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

Published:
— with international search report

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): GELLIBERT, Françoise, Jeanne [FR/FR]; GlaxoSmithKline, Centre de Recherches, 25 Avenue de Quebec, F-91951 Les Ulis (FR).

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.

(74) Agent: LEAROYD, Stephanie, Aene; Glaxo Smith Kline, Corporate Intellectual Property, 980 Great West Road (CN925.1), Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(54) Title: OXAZOLI/THIAZOI-DERIVATIVES ACTIVATORS OF THE HIPPAR-ALPHA RECEPTOR

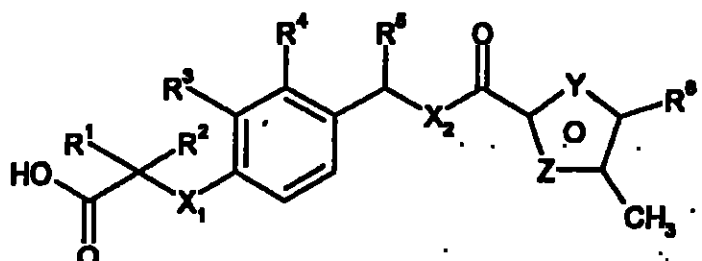
(57) Abstract: A compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates and hydrolysable esters thereof Formula I: (I); wherein X₁ represents O or S; R¹ and R² are independently H or C₁₋₃ alkyl or R¹ and R² which are bonded to the same carbon atom may together with the carbon atom to which they are bonded form a 3-5 membered cycloalkyl ring; R³ and R⁴ independently represent H, Halogen, -CH₃, and OCH₃; R⁵ represents H or C₁₋₄ alkyl; X₂ represents NH, NCH₃ or O; One of Y and Z is N, and the other is O or S; R⁶ represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, Cl₂, C₁₋₄ straight or branched alkyl (optionally substituted by halogen), with the provision that when R⁶ is pyridyl, the N is unsubstituted.

WO 02/096895 A1

**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 la que:

X_1 representa O o S;

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

10 R^3 y R^4 representan independientemente H, halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

R^5 representa H o alquilo C_{1-6} ;

X_2 representa NH, NCH_3 o O;

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

15 R^6 representa fenilo o pirídilo (en el que el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (opcionalmente sustituido con halógeno), con la condición de que cuando R^6 es pirídilo, el N no está sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un agonista selectivo del hPPAR-alfa.

20 3. Un compuesto según las reivindicaciones 1-2, en el que X_1 representa O.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1-3, en el que R^1 y R^2 son metilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que uno de R^3 y R^4 es H.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^3 y R^4 son ambos H.

25 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X_2 representa NH.

8. Un compuesto según las reivindicaciones 1-7, en el que Z representa N.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que Y representa S.

30 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^6 es H.

11. Un compuesto según las reivindicaciones 1-10, en el que R^6 es fenilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R⁶ está monosustituido.

13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R⁶ está monosustituido en la posición *para*.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que el sustituyente es F, CF₃, metilo o etilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonyl]amino]metil]fenoxi]propiónico,

10 éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonyl]amino]metil]fenoxi]propiónico.

ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonyl]amino]metil]fenoxi]propiónico.

15 ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonyl]amino]metil]fenoxi]propiónico.

16. Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonyl]amino]metil]fenoxi]propiónico.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en farmacoterapia.

20 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 20. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno medlado por hPPAR-alfa.

30 21. El uso según la reivindicación 20, cuando la enfermedad o trastorno medlado por hPPAR-alfa es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia y anorexia nerviosa.

22. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por hPPAR-alfa en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16.

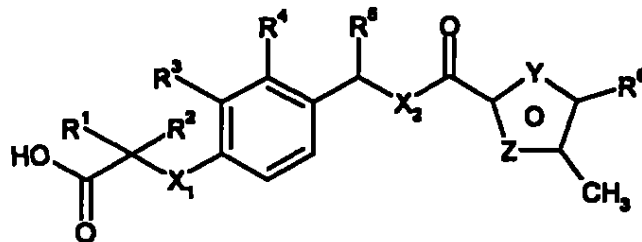
35 23. Un método según la reivindicación 22, cuando la enfermedad o trastorno medlado por hPPAR-alfa es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, re-

sistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia y anorexia nerviosa.

29
26

What is claimed is:

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



Wherein

X_1 represents O or S;

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;

R^3 and R^4 independently represent H, halogen, $-CH_3$ and $-OCH_3$;

R^5 represents H or C_{1-5} alkyl

X_2 represents NH, NCH_3 or O;

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

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.

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. A compound according to claim 4 wherein one of R^3 and R^4 is H.

30
24

6. A compound according to any of claims 1-5 wherein R³ and R⁴ are both H.
7. A compound according to any of claims 1-6 wherein X₂ represents NH.
8. A compound according to claims 1-7 wherein Z represents N.
9. A compound according to any of claims 1-8 wherein Y represents S.
10. A compound according to any of claims 1-9 wherein R⁶ is H.
11. A compound according to claims 1-10 wherein R⁶ is phenyl.
12. A compound according to claim 11 wherein R⁶ is monosubstituted.
13. A compound according to claim 12 wherein R⁶ is monosubstituted in the para position.
14. A compound according to claim 13 wherein the substituent is F, CF₃, methyl or ethyl.
15. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

2-methyl-2-[4-[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester.
2-methyl-2-[4-[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester.
2-methyl-2-[4-[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
2-methyl-2-[4-[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
16. 2-methyl-2-[4-[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
17. A compound according to any of claims 1-16 for use in therapy.

31
28

18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-16.
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 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, hypercholesteremia, cardiovascular disease, type II diabetes mellitus, type I diabetes, insulin resistance, hyperlipidemia, obesity, anorexia bulimia and anorexia nervosa
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.
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.

32
29

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/PF4240	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05886	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 5 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 3 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 08.07.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office – Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 – 0 Fax: +49 30 25901- 840	Funcionario autorizado Frelon, D Teléfono No. +49 30 25901 312

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05886

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:

1-25 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-22 como se recibieron en

23/05/2003 con carta de

21/05/2003

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)):

34
31

• **REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR**
INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP02/05886

(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:

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	1-22
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-22
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-20
	No:	Reivindicaciones	21-22

2. **Citas y explicaciones**
Ver hoja separada

Re Item V

1. Documentos Citados

- D1: WO 00 64876
- D2: WO 01 00603
- D3: WO 01 16120
- D4: EP-A-0 930 299
- D5: EP-A-1 067 109
- D6: FORMAN B M ET AL: PROC. NAT. ACAD. SC., vol. 94, Abril 1997, páginas 4312-4317

2. Novedad

Puesto que parece que no se han revelado aún compuestos específicos que caen dentro del alcance reivindicado, puede reconocerse la novedad. La materia objeto del presente parece ser una selección del amplio dominio definido en D1 para "compuestos de tri-(het)arilo" que son ligandos receptores PPAR.

Otros documentos de la técnica también revelan "compuestos de tri-(het)arilo" semejantes con las diferencias esencialmente en la naturaleza de las uniones entre los tres anillos.

3. Nivel Inventivo

3.1 El problema que se presenta en la presente solicitud es proporcionar compuestos que activan el subtipo alfa del hPPAR, y finalmente están diseñados para tratar entre otras enfermedades relacionadas, dislipidemia, obesidad, hipercolesterolemia o diabetes.

3.2 Los compuestos de la técnica anterior citada más cercana también resuelven problemas semejantes. La persona experta en la técnica, que considera la enseñanza del estado de la técnica, puede seleccionar de D1 y combinar los tres anillos (het)ariloos de conformidad con las definiciones de D1 a D5 y llegar a la presente invención, esperando que los compuestos

correspondientes tengan las actividades deseadas (al menos cuantitativamente).

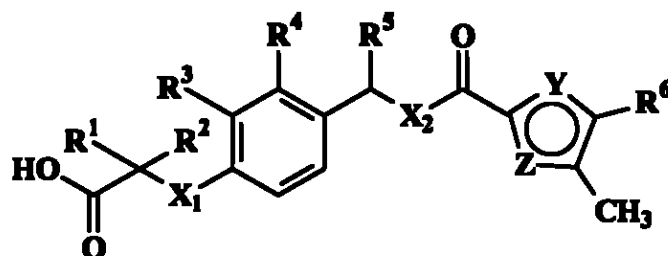
3.3 Las actividades han sido examinadas para los ejemplos 2 y 4 y muestran una selectividad para el subtipo- α . Se observa que estos ejemplos ilustran una parte específica del alcance reivindicado, en particular cuando $X_1=O$, $X_2=NH$, $Y=S$, $Z=N$. Por lo tanto, puede reconocerse un paso inventivo sobre la base de su selectividad según se muestra para la parte específica ilustrada y por lo tanto para todo el alcance reivindicado según ilustran los ejemplos verificados de todo el alcance reivindicado.

4. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 22 y 23 dirigidas a métodos de tratamiento sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones del uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

REIVINDICACIONES

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



en la que

X_1 representa O o S;

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

R^3 y R^4 representan independientemente H, halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

R^5 representa H o alquilo C_{1-6} ;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

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

R^6 representa fenilo o piridilo (en el que el N está en la posición 2 o 3) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (opcionalmente sustituido con halógeno), con la condición de que cuando R^6 es piridilo, el N no está sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que X_1 representa O.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 en el que R^1 y R^2 son metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que uno entre R^3 y R^4 es H.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R^3 y R^4 son ambos H.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que X_2 representa NH.

7. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 6 en el que Z representa N.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que Y representa S.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R^5 es H.

10. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 en el que R^6 es fenilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R^6 es monosustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que R⁶ es monosustituido en la posición para.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que el sustituyente es F, CF₃, metilo o etilo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

Etil éster del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil} fenoxi]propionico.

Etil éster del ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil} fenoxi]propionico.

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-5-[4-fluorofenil] tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propionico.

Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-5-[4-etilfenil] tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi]propionico.

15. Ácido 2-metil-2-[4-{{(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino}metil}fenoxi] propionico.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en terapia.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18 que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por hPPAR-alfa.

20. El uso según la reivindicación 19 en el que la enfermedad o condición mediada por la hPPAR-alfa es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia y anorexia nerviosa.

21. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por hPPAR-alfa en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

22. Un método según la reivindicación 21, en el que la enfermedad o trastorno mediado por hPPAR-alfa es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia y anorexia nerviosa.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

41
38

Applicant's or agent's file reference SAL/PF4240	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/05886	International filing date (day/month/year) 29/05/2002	Priority date (day/month/year) 31/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D277/56		
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 5 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 3 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 08.07.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - Gleitschiner Str. 103 D-10868 Berlin Tel. +49 30 25801 - 0 Fax +49 30 25801 - 840	Authorized officer Frelon, D  Telephone No. +49 30 25801 312

42
39

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05886

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:

1-25 as originally filed

Claims, No.:

1-22 as received on 23/05/2003 with letter of 21/05/2003

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)):

7

40 ~~43~~

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05886

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

6. Additional observations, if necessary:

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	1-22
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-22
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	21-22

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

41 44

Re Item V

1. Cited documents

- D1: WO 00 64876
- D2: WO 01 00603
- D3: WO 01 16120
- D4: EP-A-0 930 299
- D5: EP-A-1 067 109
- D6: FORMAN B M ET AL: PROC. NAT. ACAD. SC., vol. 94, April 1997, pages 4312-4317

2. Novelty

Since no specific compounds falling on the claimed scope seems to have been disclosed yet, the novelty can be acknowledged. The present subject-matter appears to be a selection from the vast domain defined in D1 for "tri-(het)aryl compounds" which are PPAR receptor ligands.

Other documents of the art disclose also similar "tri-(het)aryl compounds" with the differences essentially in the nature of the junctions between the three rings.

3. Inventive step

3.1 The problem set in the present application is to provide compounds that activates the alpha subtype of the hPPAR, and finally are planned for treating among other related diseases, dyslipidemia, obesity, hypercholesterolemia or diabetes.

3.2 Compounds of the cited closest prior art solve also similar problems. The person skilled in the art, considering the teaching of the state of the art, can select from D1 and combine the three (het)aryl rings according to the definitions of D1 to D5 and arrive at the present invention, expecting the corresponding compounds to possess

9

42/5

the desired activities (at least qualitatively).

3.3 Activities have been tested for examples 2 and 4 and show a selectivity for the subtype- α . It is noted that these examples illustrate a specific part of the claimed scope, particularly when $X_1=O$, $X_2=NH$, $Y=S$, $Z=N$. An inventive step can be therefore acknowledged on the basis of its *selectivity* as shown for the illustrated specific part and consequently for the whole claimed scope *as far as the tested examples are also illustrative of the whole claimed scope*.

4. Industrial applicability

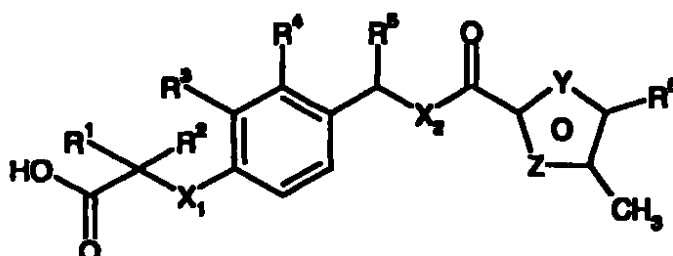
For the assessment of the present claims 22 and 23 directed to methods of treatment on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does 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.

10

26

What is claimed is:

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



Wherein

X₁ represents O or S;

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;

R³ and R⁴ independently represent H, halogen, -CH₃ and -OCH₃;

R⁵ represents H or C₁₋₃ alkyl

X₂ represents NH, NCH₃ or O;

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

R⁶ represents phenyl or pyridyl (wherein the N is in position 2 or 3) and is optionally substituted by one or more halogen, CF₃, C₁₋₃ straight or branched alkyl (optionally substituted by halogen), with the provision that when R⁶ is pyridyl, the N is unsubstituted.

2. A compound according to claim 1 wherein X₁ represents O.
3. A compound according to claims 1-2 wherein R¹ and R² are methyl.
4. A compound according to claim 3 wherein one of R³ and R⁴ is H.
5. A compound according to any of claims 1-4 wherein R³ and R⁴ are both H.

AMENDED SHEET

44 ~~49~~

27

6. A compound according to any of claims 1-5 wherein X_2 represents NH.
7. A compound according to claims 1-6 wherein Z represents N.
- 5 8. A compound according to any of claims 1-7 wherein Y represents S.
9. A compound according to any of claims 1-8 wherein R^6 is H.
10. A compound according to claims 1-4 wherein R^6 is phenyl.
- 10 11. A compound according to claim 10 wherein R^6 is monosubstituted.
12. A compound according to claim 11 wherein R^6 is monosubstituted in the para position.
- 15 13. A compound according to claim 12 wherein the substituent is F, CF_3 , methyl or ethyl.
14. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
- 20 2-methyl-2-[4-[[[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester.
2-methyl-2-[4-[[[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid ethyl ester.
2-methyl-2-[4-[[[(4-methyl-5-[4-fluorophenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
2-methyl-2-[4-[[[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
- 30 15. 2-methyl-2-[4-[[[(4-methyl-5-[4-ethylphenyl]thiazol-2-ylcarbonyl)amino]methyl]phenoxy]propionic acid.
16. A compound according to any of claims 1-15 for use in therapy.

AMENDED SHEET

~~48~~
45

28

17. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-15.
- 5 18. A pharmaceutical composition according to claim 18 further comprising a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
19. Use of a compound according to any of claims 1-16 for the manufacture of a medicament for the treatment of a hPPAR alpha disease or condition.
- 10 20. Use according to claim 19 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
- 15 21. 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 1-15. X
- 20 22. A method according to claim 21 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.

AMENDED SHEET

46

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

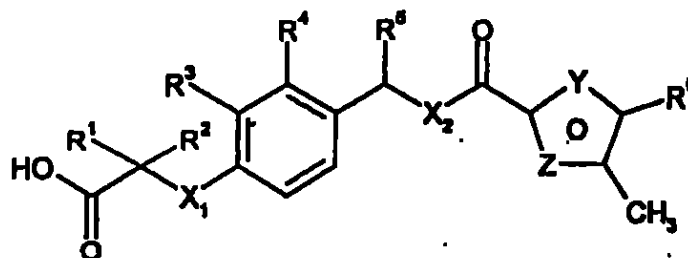
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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 OXAZOL/ TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR HPPAR-ALFA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



5 en la que:

X₁ representa O o S;

R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₃ o R¹ y R² que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquílico de 3-5 miembros;

10 R³ y R⁴ representan independientemente H, halógeno, -CH₃ y -OCH₃;

R⁵ representa H o alquilo C₁₋₆;

X₂ representa NH, NCH₃ o O;

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

15 R⁶ representa fenilo o piridilo (en el que el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado (opcionalmente sustituido con halógeno), con la condición de que cuando R⁶ es piridilo, el N no está sustituido.

DERIVADOS DE OXAZOL/ TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR HPPAR-ALFA

La presente invención se refiere a ciertos compuestos nuevos. En particular la presente invención se refiere a compuestos que activan el subtipo alfa del receptor humano activado por proliferadores de peroxisomas ("hPPAR alfa"). La presente invención se refiere también a métodos para preparar los compuestos y a métodos para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por el PPAR alfa.

Varios factores de riesgo independientes han sido asociados con las enfermedades cardiovasculares. Estos incluyen hipertensión, niveles elevados de fibrinógeno, niveles altos de triglicéridos, colesterol LDL elevado, colesterol total elevado, y bajos niveles del colesterol HDL. Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa ("estatinas") son útiles para tratar los trastornos caracterizados por altos niveles de LDL-c. Se ha demostrado que reducir el LDL-c no es suficiente para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en algunos pacientes, particularmente en los que tienen niveles normales de LDL-c. Este grupo de población se identifica por el factor de riesgo independiente de bajo HDL-c. El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular asociado con niveles bajos de HDL-c no ha sido tratado todavía satisfactoriamente por la farmacoterapia (esto es, actualmente no hay fármacos 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).

El síndrome X (que incluye el síndrome metabólico) se define libremente como una colección de anomalías que incluyen hiperinsulinemia, obesidad, niveles elevados de triglicéridos, ácido úrico, fibrinógeno, partículas de LDL-c densas pequeñas, y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y niveles reducidos de HDL-c.

La NIDDM (diabetes mellitus no insulino-dependiente) se describe como la resistencia a la insulina que a su vez causa una producción anómala de glucosa y una disminución de la absorción de glucosa por el músculo esquelético. Estos factores llevan finalmente a una tolerancia alterada a la glucosa (IGT) y a hiperinsulinemia.

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (los PPAR) son receptores huérfanos que pertenecen a la superfamilia de receptores esteroi-des/retinoides de los factores de transcripción activados por ligandos. Véase, por ejemplo, Willson, T. M. and Wahli, W., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, (1997), Vol. 1, pp 235-241.

Se han aislado tres receptores activados por proliferadores de peroxisomas de los mamíferos y se denominan PPAR-alfa, PPAR-gamma, y PPAR-delta (conocido también como NUC1 o PPAR-beta). Estos PPAR regulan la expresión de los genes elegidos como objetivos al unirse a los elementos de la secuencia del DNA, denomi-

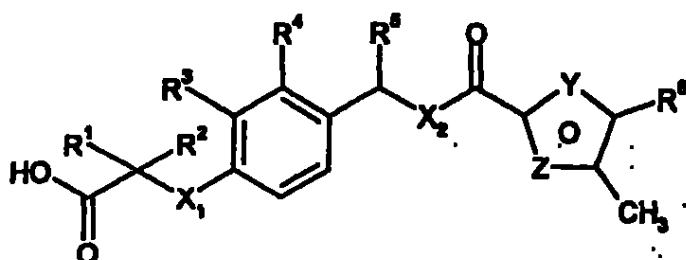
52
49

nados elementos de respuesta al PPAR (PPRE). Hasta la fecha, los PPRE han sido identificados en los potenciadores de una serie de genes que codifican las proteínas que regulan el metabolismo de los lípidos lo que sugiere que los PPAR tienen una función fundamental en la cascada de señales adipógenas y en la homeostasis de los lípidos (H. Keller and W. Wahli, *Trends Endocrin. Met* 291-296, 4 (1993)).

Ciertos compuestos que activan o interactúan de otra manera con uno o varios PPAR han sido implicados en la regulación de los niveles de triglicéridos y de colesterol en los modelos animales. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 5.847.008 (Doebber *et al.*) y 5.859.051 (Adams *et al.*) y las publicaciones PCT WO 97/28149 (Leibowitz *et al.*) y WO 99/04815 (Shimokawa *et al.*).

Los fibratos son una clase de fármacos que pueden reducir los triglicéridos séricos un 20-50 %, reducir el LDL-c un 10-15 %, variar el tamaño de partícula del LDL desde el LDL-c denso pequeño más aterógeno al LDL-c denso normal, y aumentar el HDL-c un 10-15 %. Los datos experimentales indican que los efectos de los fibratos sobre los lípidos séricos están mediados por la activación del PPAR-alfa. Véase, por ejemplo, B. Staels *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 1-14, 3 (1), (1997). La activación del PPAR-alfa da como resultado la transcripción de enzimas que aumentan el catabolismo de los ácidos grasos y disminuyen la síntesis desde el comienzo de los ácidos grasos en el hígado provocando la disminución de la síntesis de los triglicéridos y de la producción/secreción de VLDL-c. Además, la activación del PPAR-alfa disminuye la producción de apoC-III. La reducción de apoC-III, un inhibidor de la actividad de la LPL (lipoproteína-lipasa), aumenta el aclaramiento de VLDL-c. Véase, por ejemplo, J. Auwerx *et al.*, *Atherosclerosis*, (Shannon, *Irel.*), S29-S37, 124 (Suppl.), (1996). Los ligandos del PPAR-alfa pueden ser útiles para el tratamiento de la dislipidemia y trastornos cardiovasculares, véase Fruchart, J. C., Duriez, P., and Staels, B., *Curr. Opin. Lipidol.*, (1999), Vol. 10, pp 245-257.

Según un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables:



en la que:

X₁ representa O o S;

R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₁₋₃ o R¹ y R² que están unidos al mismo

átomo de carbono pueden formar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo cicloalquilico de 3-5 miembros;

R³ y R⁴ representan independientemente H, halógeno, -CH₃ y -OCH₃;

R⁵ representa H o alquilo C₁₋₆;

5 X₂ representa NH, NCH₃ o O;

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

R⁶ representa fenilo o piridilo (en el que el N está en la posición 2 ó 3) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, CF₃, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado (opcionalmente sustituido con halógeno), con la condición de que cuando R⁶ es piridilo, el

10 N no está sustituido.

En otro aspecto, la presente invención describe un método para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por un PPAR humano alfa, gamma o delta ("hPPAR"), que comprende la administración de una cantidad terapéu-

15 camente efectiva de un compuesto de esta invención. Las enfermedades o trastornos mediados por hPPAR incluyen dislipidemia incluyendo la dislipidemia diabética asociada y la dislipidemia mixta, síndrome X (como se define en esta solicitud, éste incluye el síndrome metabólico), insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedades cardiovasculares incluyendo aterosclerosis, arterioesclerosis, e hipertrigliceridemia, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, infla-
20 mación, enfermedades hiperproliferativas oclales incluyendo eczema y psoriasis y trastornos asociados con la capa íntima del intestino y la regulación del apetito y toma de alimentos en los sujetos que sufren trastornos tales como obesidad, bulimia y anorexia nerviosa. En particular, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento y prevención de las enfermedades y trastornos cardiovasculares incluyendo
25 aterosclerosis, arterioesclerosis, hipertrigliceridemia, y dislipidemia mixta.

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en farmacoterapia, y en particular, en medicina humana.
30

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o trastorno mediado por hPPAR, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto
35

51

de la invención.

Como se usa aquí "un compuesto de la invención" significa un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables.

- 5 Aunque los ésteres hidrolizables están incluidos en el alcance de esta invención, se prefieren los ácidos porque los datos sugieren que aunque los ésteres son compuestos útiles, realmente pueden ser los ácidos, en los cuales ellos se convierten por hidrólisis, los que son los compuestos activos. Los ésteres que se hidrolizan fácilmente pueden producir el ácido carboxílico en las condiciones de ensayo o *in vivo*.
- 10 Generalmente el ácido carboxílico es activo tanto en los ensayos de unión como en los ensayos de transfección transitoria, mientras que el éster usualmente no se une bien pero es activo en el ensayo de transfección transitoria probablemente debido a la hidrólisis. Los ésteres hidrolizables preferidos son ésteres de alquilo C₁₋₆ en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ésteres de metilo o etilo son más preferidos.
- 15

Preferiblemente X₁ representa O.

Preferiblemente R¹ y R² son metilo.

Preferiblemente uno de R³ y R⁴ representa H, siendo más preferido que R³ y R⁴ representen ambos H.

- 20 Preferiblemente R⁵ representa H.

Preferiblemente X₂ representa NH.

Preferiblemente Z representa N.

Preferiblemente Y representa S.

- Preferiblemente R⁶ es fenilo, opcionalmente sustituido. Preferiblemente R⁶ está mono o disustituido. Preferiblemente cuando R⁶ es piridilo, el N está en la posición 2. Preferiblemente R⁶ está monosustituido en la posición *para* y es más preferiblemente fenilo. Un sustituyente preferido es F, CF₃, etilo o metilo.
- 25

- Aunque los grupos preferidos para cada variable han sido indicados antes separadamente para cada variable, los compuestos preferidos de esta invención incluyen aquellos en los que varias o cada una de las variables de la fórmula (I) se selecciona de los grupos preferidos, más preferidos, o los más preferidos para cada variable. Por tanto, se pretende que esta invención incluya todas las combinaciones de los grupos preferidos, más preferidos, y los más preferidos.
- 30

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) son agonistas del hPPAR.

- 35 Los agonistas del hPPAR de la fórmula (I) pueden ser agonistas solamente de un tipo de PPAR ("agonistas selectivos"), agonistas de dos subtipos de PPAR ("agonistas

duales"), o agonistas de los tres subtipos ("agonistas totales"). Como se usan aquí, los términos "agonista", o "compuesto activador", o "activador", o similares, indican aquellos compuestos que tienen una pKi de al menos 6,0, preferiblemente al menos 7,0 para el PPAR relevante, por ejemplo hPPAR α en el ensayo de unión descrito más adelante, y que alcanzan al menos 50 % de activación del PPAR relevante en relación con el apropiado control positivo indicado en el ensayo de transfección descrito más adelante a concentraciones de 10⁻⁵ M o inferiores. Más preferiblemente, los compuestos de esta invención alcanzan 50 % de activación de al menos un PPAR humano en el ensayo de transfección relevante a concentraciones de 10⁻⁶ M o inferiores. Más preferiblemente, los compuestos de la invención alcanzan 50 % de activación de al menos un PPAR humano en el ensayo de transfección relevante a concentraciones de 10⁻⁷ M o inferiores.

Preferiblemente los compuestos son agonistas del hPPAR α .

Más preferiblemente, los compuestos de la fórmula (I) son agonistas selectivos del hPPAR-alfa. Como se usa aquí, "un agonista selectivo del hPPAR-alfa" es un agonista del hPPAR-alfa cuya EC₅₀ para PPAR-alfa es al menos 10 veces más baja que su EC₅₀ para PPAR-gamma y PPAR-delta. Tales compuestos selectivos se pueden denominar como "10 veces selectivos". La EC₅₀ se define en el ensayo de transfección descrito más adelante y es la concentración a la cual un compuesto alcanza el 50 % de su actividad máxima. Los compuestos más preferidos son agonistas de hPPAR-alfa más de 100 veces selectivos.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]fenox]propiónico,
- éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]fenox]propiónico.

Los compuestos más preferidos de la invención incluyen:

- ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]fenox]propiónico.
- Un compuesto particularmente preferido de la invención es el ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil]fenox]propiónico.

Los expertos en la técnica reconocerán que existen estereocentros en los compuestos de la fórmula (I). Por tanto, la presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de la fórmula (I) e incluye no sólo los compuestos racémicos sino que se pretende que esta invención cubra también cada uno de estos isómeros en sus formas racémicas, enriquecidas o purificadas. Cuando un

compuesto de la fórmula (I) se desea como un único enantiómero, se puede obtener o por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica usando un catalizador ópticamente activo o un sistema catalítico con ligandos ópticamente activos o material de partida isoméricamente puro o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida se puede efectuar por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Carbon Compounds por E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) y Tables of Resolving Agents por S. H. Wilen. Adicionalmente, en situaciones en las que son posibles tautómeros de los compuestos de la fórmula (I), se pretende que la presente invención incluya todas las formas tautómeras de los compuestos. En particular, en muchos de los compuestos preferidos de esta invención el átomo de carbono al cual están unidos R^1 y R^2 es quiral. En algunos de estos compuestos quirales las actividades en los diferentes receptores de PPAR varían entre los isómeros S y R.Cuál de estos isómeros es preferido depende de la utilidad particular deseada del compuesto. En otras palabras, incluso con el mismo compuesto, es posible que el isómero S sea preferido para algunos usos, mientras que el isómero R sea preferido para otros.

Los expertos en la técnica podrán apreciar además que los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también en la forma de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales convencionales formadas a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables así como las sales de adición de ácido con amonio cuaternario. Los ejemplos más específicos de sales ácidas adecuadas incluyen las sales de clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, perclórico, fumárico, acético, propiónico, succínico, glicólico, fórmico, láctico, maleico, tartárico, cítrico, palmoico, malónico, hidroxymaleico, fenilacético, glutámico, benzolico, salicílico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico, hidroxinaftoico, yodhídrico, málico, esterolico, tánico y similares. Otros ácidos tales como oxálico, aunque no son farmacéuticamente aceptables por sí mismos, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos más específicos de sales básicas adecuadas incluyen las sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, clnc, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína. Las referencias que se hacen de aquí en adelante a un compuesto según la invención incluyen tanto los compuestos de la fórmula (I) como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

52
54

Los compuestos de la invención y sus derivados farmacéuticamente aceptables se administran convenientemente en la forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones se pueden presentar convenientemente para su uso de manera convencional en mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención puedan ser administrados terapéuticamente como la propia materia prima, es preferible presentar el ingrediente activo como una formulación farmacéutica. El vehículo o vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el que los recibe.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables junto por tanto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente con otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo, por inyección o por comprimidos de acción prolongada, intradérmica, intratecal, intramuscular por ejemplo por acción prolongada e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo del estado patológico y trastorno del receptor. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar los compuestos ("ingrediente activo") con el vehículo constituido por uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y después, si fuera necesario, modelar el producto en la formulación deseada.

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

58
55

Un comprimido se puede preparar por compresión o por moldeo, opcionalmente con uno o varios ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con otros excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, (por ejemplo, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto, mucilago de almidón o polivinilpirrolidona), agentes de carga (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón) o agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio. Los comprimidos por moldeo se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir o ranurar y se pueden formular de tal modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos. Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar a preparaciones líquidas orales tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión tales como jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes tales como lecitina, mono-oleato de sorbitano o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceite comestibles) tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol o alcohol etílico; y conservantes tales como *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Dichas preparaciones se pueden formular también como supositorios, por ejemplo, que contienen bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas o no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del pretendido receptor, y suspensiones estériles acuosas o no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en envase de dosis unitarias o de multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y se pueden conservar en condiciones de secado por congelación (liofilización) requiriendo solamente la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

- 5 Se pueden preparar soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los vehículos usuales tales como manteca de cacao, grasas endurecidas o polietilenglicol.

- 10 Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingualmente, incluyen los comprimidos para chupar que contienen el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o goma de tragacanto, y pastillas que contienen el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

- 15 Los compuestos de la invención se pueden formular también como una preparación de liberación prolongada. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de cambio iónico o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo como una sal ligeramente soluble.

- 20 Además de los ingredientes particularmente mencionados antes, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica según el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

- 25 Los expertos en la técnica podrán apreciar que la referencia que se hace aquí al tratamiento se extiende tanto a la profilaxis como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos. Además, se podrá apreciar que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza del trastorno a ser tratado y con la edad y estado del paciente y finalmente quedará a la discreción del médico o veterinario que le atiende. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de un humano adulto estará típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg al día, preferiblemente 1-1500 mg al día. La dosis deseada se puede presentar convenientemente como una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis al día. Las formulaciones según la invención pueden contener entre 0,1-99 % del ingre-
- 30
- 35

66
57

diente activo, convenientemente entre 30-95 % para comprimidos y cápsulas y 3-50 % para preparaciones líquidas.

El compuesto de la fórmula (I) para uso en la presente invención se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo estatinas y/o otros fármacos reductores de los lípidos por ejemplo, los inhibidores de la MTP y los reguladores por incremento de los LDLR. Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes antidiabéticos, por ejemplo, metformina, sulfonilureas y/o agonistas del PPAR-gamma (por ejemplo tiazolidindionas tales como por ejemplo pioglitazona y rosiglitazona). Los compuestos se pueden usar también en combinación con agentes antihipertensivos tales como los antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores de la ACE. La invención proporciona así en un aspecto más el uso de una combinación que comprende un compuesto de la fórmula (I) con otro agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad mediada por hPPAR-alfa.

Cuando se usan los compuestos de la fórmula (I) en combinación con otros agentes terapéuticos, se pueden administrar los compuestos o bien secuencialmente o simultáneamente por cualquier vía conveniente.

Las combinaciones mencionadas antes se pueden presentar de forma conveniente para uso en forma de una formulación farmacéutica y así las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes de forma óptima junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, constituyen un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar o secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

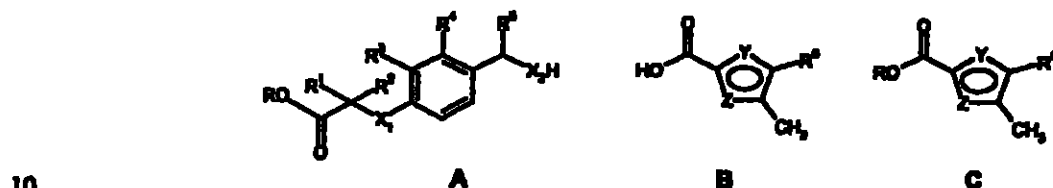
Cuando se combinan en la misma formulación, se podrá apreciar que los dos compuestos deben ser estables y compatibles uno con otro y con los otros componentes de la formulación y que puedan ser formulados para administración. Cuando se formulan separadamente se pueden proporcionar en cualquier formulación adecuada, convenientemente de una manera tal como las conocidas para tales componentes en la técnica.

Cuando un compuesto de la fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma enfermedad mediada por hPPAR, la dosis de cada compuesto puede ser diferente que cuando se usa el compuesto solo. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por los expertos en la técnica.

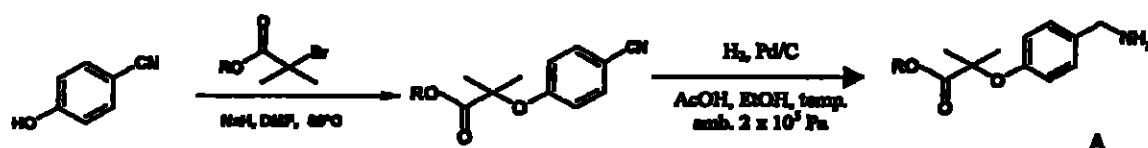
Los compuestos de esta invención se pueden preparar convenientemente por un procedimiento general en el que un resto como (A) se acopla con un ácido (B) usando una reacción de acoplamiento de péptidos o por acilación de (A) con un éster

67
58

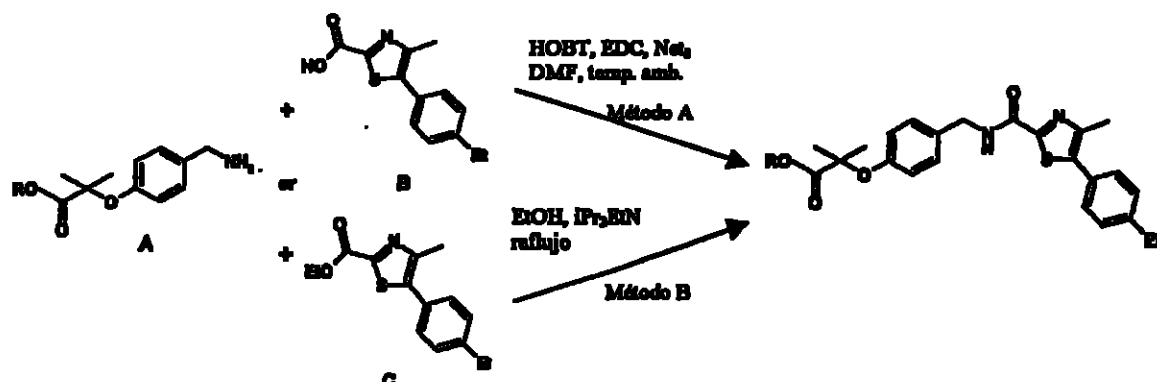
(C). R en la fórmula (C) es preferiblemente alquilo C₁₋₆. Nótese que esta síntesis se realiza preferiblemente con el grupo ácido del resto A protegido con R. De este modo, aunque R puede ser H, preferiblemente R es alquilo C₁₋₆ que puede ser separado por hidrólisis para dar un ácido de la fórmula (I), o si es fácilmente hidrolizable, se puede administrar el éster resultante. Los compuestos de (A), (B) y (C) se pueden sintetizar, por ejemplo, como se demuestra en los ejemplos que siguen. Los intermedios de este tipo pueden estar comercialmente disponibles o su preparación será evidente para un experto en la técnica, por ejemplo por métodos análogos a los descritos a continuación.



Una síntesis preferida de (A) cuando X₁ es O y X₂ es NH (R¹, R² son metilo y R³, R⁴, R⁵ son H) es:



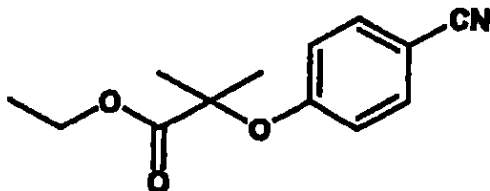
Nótese que esta síntesis se puede realizar con el ácido carboxílico B (método A) o con el éster (método B). por ejemplo, cuando X₁ es O y X₂ es NH, Y es S, Z es N, R¹ = R² = metilo, R³ = R⁴ = R⁵ = H y R⁶ es 4-Et-fenilo:



Cuando X₁ y X₂ son O, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por reacción de los compuestos de la fórmula (B) con los compuestos de la fórmula (A) con DIC/DMAP/Net₃.

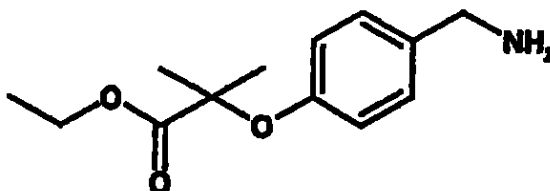
La invención se ilustra además por los siguientes intermedios y ejemplos que no se deben considerar como constitutivos de una limitación de la misma.

62
59



Intermedio 1:

A una solución de 212,8 g (1,79 moles) de *para*-hidroxibenzonitrilo en 1,7 l de DMF (8 vol.) enfriada a 15 °C, se añadieron en porciones 121 g (3,04 mol, 1,7 equivalentes) de NaH dispersados en parafina (80 %) en 35 minutos. Después de volver a temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadieron lentamente en 1 hora 393 ml (2,69 mol, 1,5 equivalentes) de bromoisobutirato de etilo. Durante la adición, se mantuvo la temperatura inerte por debajo de 25 °C enfriando ya que aparece un ligero efecto exotérmico. Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a una temperatura por debajo de 20 °C, se destruyó el exceso de hidruro de sodio por la adición de 600 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N. Se extrajo la solución acuosa 3 veces con 1 l de éter etílico. Las capas orgánicas reunidas se lavaron dos veces con 200 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N (para eliminar las trazas del *para*-hidroxibenzonitrilo) y 500 ml de salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a sequedad, se decantó el residuo oleoso y se separaron 33,5 g de aceite de parafina (la capa superior). Se estimó que 189,9 g del residuo oleoso estaban mezclados con 14,9 g de aceite de parafina residual. El Intermedio 1 crudo se usó sin purificación adicional. Se estimó que el rendimiento era aproximadamente del 42 % (aproximadamente 175 g).

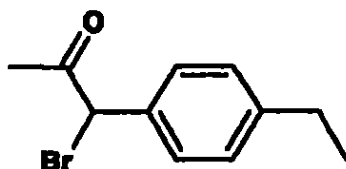


Intermedio 2:

En un hidrogenador de 1 l, se hidrogenaron con 2×10^5 Pa de hidrógeno y a temperatura ambiente, una mezcla de 59,3 g del intermedio 1 (0,254 mol, máximo), 43,6 ml (0,762 mol, 3 equivalentes) de ácido acético glacial y 6 g (10 % p/p) de Pd/C al 10 % en 250 ml de alcohol etílico. Se paró la reacción después de 8 horas cuando se habían absorbido 8,7 l de hidrógeno (volumen teórico: 11,4 l). Después de filtración del catalizador, se evaporó la solución a sequedad para dar la sal de acético del intermedio 2 (residuo oleoso). Se vertió el residuo sobre 300 ml de agua (pH = 5) y la capa acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de ciclohexano. Durante esta operación, apa-

63
60

reció un sólido gomoso que se queda en la capa acuosa (probablemente una parte de la sal de acético). Después de adición de 400 ml de acetato de etilo, se enfrió la mezcla bifásica a 15 °C y se trató con 500 ml de solución de NaOH 1 N (a pH = 12). Después de decantación, se extrajo la capa acuosa dos veces con 400 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 200 ml de salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío para dar 35,5 g del intermedio 2 crudo (aceite amarillo, 58,9 % de rendimiento) que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional (pureza por LC-MS = aproximadamente 90 %).

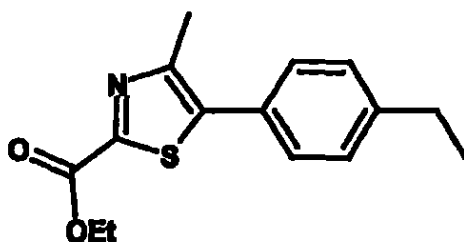


Intermedio 3:

10

A una solución de 200 g (1,23 mol, Avocado) de 4-etilfenilacetona en 800 ml de ácido acético, se añadieron a 10-12 °C gota a gota 61,8 ml (1 equivalente) de bromo en 800 ml de ácido acético durante 2 h. Al final de la adición, se agitó la mezcla durante 5 min y después se trató con agua (2 l). Después de enfriamiento, se añadieron 100 g de Na₂SO₃ y se agitó la mezcla resultante durante 1 h a temperatura ambiente. Se decantó la mezcla bifásica y se extrajo la capa acuosa dos veces con 1 l de CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica completa con 1 l de agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y concentración a sequedad, se obtuvieron 288 g de un aceite pardo (97 % de rendimiento).

15



Intermedio 4:

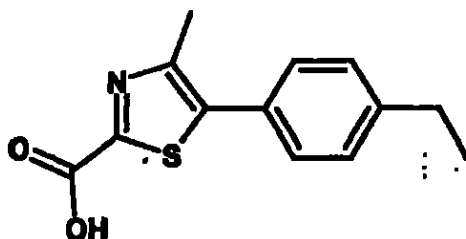
20

A una solución de 288 g (1,19 mol) del Intermedio 3 en 2,9 l de alcohol etílico, se añadieron 158,8 g (1 equivalente, Acros) de tiooxamato de etilo. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y después se mantuvo a reflujo durante 1 h. Después de evaporación del alcohol etílico, se diluyó el residuo oscuro con 1 l de agua y se extrajo con 3 x 500 ml de CH₂Cl₂. Se lavó la capa orgánica dos veces con 500 ml de agua. Después de secado sobre Na₂SO₄ y evaporación a presión reducida se obtuvieron 32,6 g de un aceite crudo. Por purificación por cromatografía con éter de

25

64
61

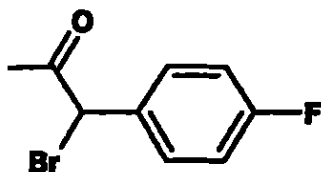
petróleo/acetato de etilo 98:2, se obtuvieron 30,9 g del intermedio 4 como un aceite gris (60,6 % de rendimiento).



Intermedio 5:

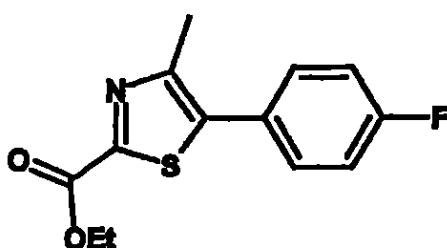
A una solución de 0,6 g del intermedio 4 (22 mmol) en 10 ml de alcohol etílico, se añadieron 6,5 ml (13 equivalentes) de NaOH 1 N. Se agitó la mezcla a reflujo durante 30 min y después se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo en agua y se extrajo con éter etílico. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó en vacío para dar 0,4 g del intermedio 5 como un sólido amarillo (73,6 % de rendimiento).

MS m/z 248 (M+1).



Intermedio 6:

A una solución de 10 g (65,8 mmol, Aldrich) de 4-fluorofenilacetona en 100 ml de benceno, se añadieron a 10 °C gota a gota 10,5 g (1 equivalente) de bromo. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Al final de la reacción se hizo burbujear nitrógeno dentro de la mezcla de reacción. Se concentró la mezcla en vacío y se destiló el aceite resultante para dar 9 g de un aceite (59 % de rendimiento). Eb = 130-135 °C a 20 mm de Hg.

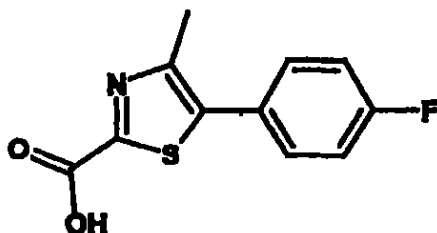


Intermedio 7:

A una solución de 1 g (4,33 mmol) del intermedio 6 en 30 ml de alcohol etílico, se añadieron 0,54 g (1 equivalente, Acros) de tiooxamato de etilo. Se agitó la solución

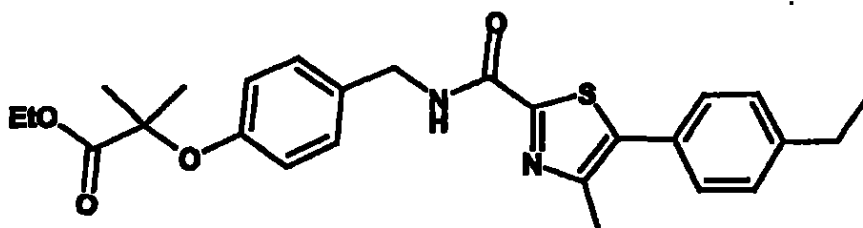
68
62

a reflujo durante toda la noche. Se concentró la solución en vacío y se diluyó el residuo oleoso con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El aceite crudo resultante se cromatografió con diclorometano/metanol 99:1 para dar 0,26 g del Intermedio 7 como un sólido pardo (rendimiento = 22,6 %). Punto de fusión: 69-70 °C.



Intermedio 8:

A una solución de 1,5 g del intermedio 7 (5,86 mmol) en 50 ml de alcohol etílico, se añadieron 20 ml de NaOH 1 N. Se agitó la solución a reflujo durante 30 min y después se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo con éter etílico. Se acidificó la capa acuosa con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad para dar el intermedio 8 como un sólido casi blanco (0,81 g, 60 % de rendimiento). Punto de fusión: 140 °C.



Ejemplo 1:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[4-metil-5-[4-etilfenil]thiazol-2-ilcarbo-
nil]amino]metil]fenoxipropiónico

Método A

A una solución de 250 mg del Intermedio 2 (1 mmol) en 10 ml de diclorometano, se añadieron 174 mg de HOBT (1,3 equivalentes), 284 mg de EDC (1,3 equivalentes), 280 mg del intermedio 5 (1 equivalente) y 130 mg de trietilamina (1,3 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se trató la mezcla con NaOH diluido y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con HCl diluido, agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de evaporación en vacío, el aceite crudo resultante se purificó por cromatografía con diclorometano/metanol 99:1 para dar 100 mg del ejemplo 1 como un aceite (21,5 % de rendimiento).

Método B

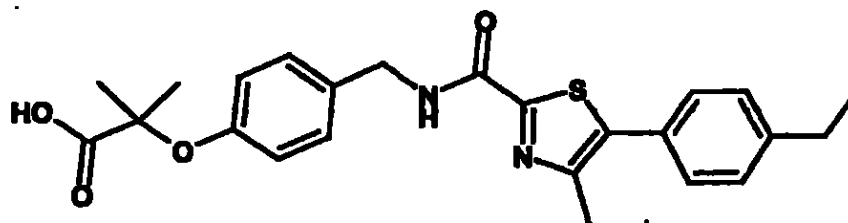
A una solución de 26,93 g (97,9 mmol) del intermedio 4 y 46,5 g (2 equivalentes) del intermedio 2 en 300 ml de alcohol etílico, se añadieron 85,3 ml (5 equivalentes) de di-isopropiletilamina. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 días.

5 Para completar la reacción, se añadieron 23,5 g (1 equivalente) del intermedio 2 en 50 ml de alcohol etílico. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 7 h y se añadió un equivalente más del intermedio 2 (23,5 g). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 24 h. Se concentró la reacción en vacío, se diluyó el residuo con agua y se alcalinizó con NaOH 1 N. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se lavó la

10 capa orgánica con HCl 1 N, una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se secó la capa orgánica entera sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El aceite crudo resultante se cromatografió con éter de petróleo/acetato de etilo 80:20 para dar el ejemplo 1 como un aceite incoloro (40,9 g, rendimiento = 89,6 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,57 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,15-7,21 (m, 4H), 6,75 (d, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

15



Ejemplo 2:

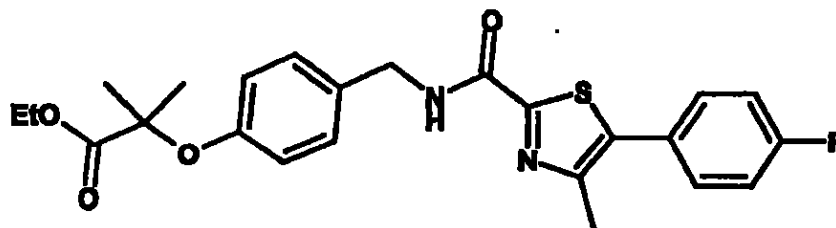
Ácido 2-metil-2-[4-((4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino)metil]fenoxipropanoico

A una solución de 100 mg (0,21 mmol) del ejemplo 1 en 5 ml de alcohol etílico, se añadieron 0,63 ml (3 equivalentes) de NaOH (1 N). Se agitó la solución a reflujo

20 durante 30 min. Después de separar el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se acidificó con HCl 1 N hasta pH =1. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y concentración a sequedad, se trató el residuo oleoso con una mezcla de CH₂Cl₂ y pentano. Se filtró el sólido y se secó en una estufa de vacío para dar el ejemplo 2 como un sólido blanco (50 mg, rendimiento = 53,2 %), punto de fusión = 159-162 °C. MS m/z 467 (M+1).

25 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,57 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,41 (d, 2H), 2,52 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,10 (s, 3H).

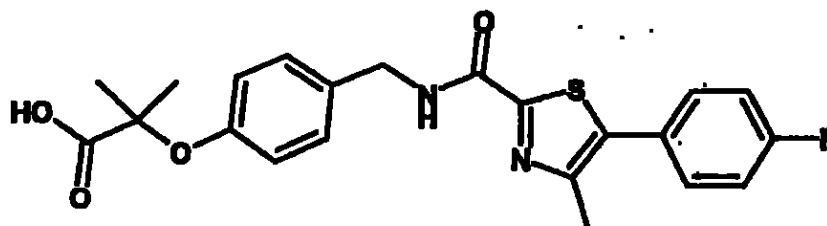
62
64



Ejemplo 3:

Éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]propiónico

A una solución de 320 mg del intermedio 2 (1,35 mmol) en 30 ml de dimetilformamida, se añadieron 240 mg de HOBT (1,3 equivalentes), 340 mg de EDC (1,3 equivalentes), 320 mg del intermedio 7 (1 equivalente) y 0,25 ml de trietilamina (1,3 equivalentes). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó la mezcla a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó en vacío. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía con diclorometano/metanol 99:1 para dar 330 mg del ejemplo 1 como un sólido blanco (rendimiento = 53,5 %). Punto de fusión = 97 °C. MS m/z 457 (M+1).



Ejemplo 4:

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-il]carbonil]amino]metil]fenoxi]propiónico

A una solución de 310 mg (0,68 mmol) del ejemplo 3 en 25 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 2 ml (5 equivalentes) de LiOH 1 N. Se agitó la solución a 50 °C durante 30 min. Para completar la reacción se añadieron 2 ml de NaOH 1 N y se agitó la solución 1 h a 50 °C. Después de separar el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo la capa acuosa con éter dietílico. Se trató la capa acuosa con 5,4 ml de HCl N y se extrajo con éter dietílico. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó en vacío para obtener un sólido que se recristalizó en éter diisopropílico para dar 230 mg del ejemplo 4 como un sólido blanco (72 % de rendimiento), punto de fusión = 122 °C. MS m/z 429 (M+1).

Ensayo de unión:

Los compuestos se ensayaron en cuanto a su capacidad de unión a hPPAR-

65

gamma, hPPAR-alfa o PPAR-delta usando un ensayo de proximidad de centelleo (SPA). El dominio de unión del ligando (LBD) de PPAR se expresó en *E. coli* como proteínas de fusión marcadas con polyHis y se purificó. El LBD se marcó después con biotina y se inmovilizó sobre las perlas de proximidad de centelleo modificadas por estreptavidina. Se incubaron entonces las perlas con una cantidad constante del radioligando apropiado (³H-BRL 49653 para PPAR-gamma, ácido 2-(4-(2-(2,3-ditrito-1-heptil-3-(2,4-difluorofenil)ureido)etil)fenoxi)-2-metilbutanoico radiomarcado para hPPAR-alfa (véase WO 00/08002) y GW 2433 marcado para PPAR-delta (véase 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 ensayo, y una vez alcanzado el equilibrio, se midió la radiactividad unida a las perlas con un contador de centelleo. La cantidad de unión no específica, que se evalúa por los pocillos de control que contienen 50 µM del correspondiente ligando sin marcar, se restó de cada punto de los datos. Para cada compuesto ensayado, se construyeron gráficos de la concentración del ligando frente a las cuentas por minuto (CPM) del radioligando unido y se estimaron los valores aparentes de K_i por medio del ajuste no lineal de los datos por los mínimos cuadrados asumiendo una unión competitiva simple. Por otra parte, los detalles de este ensayo han sido publicados (véase, 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:

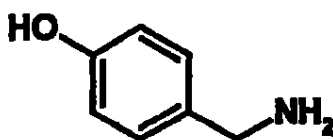
Se prepararon los siguientes ligandos para el ensayo de transfección descrito más adelante:

(i) ácido 2-[2-metil-4-(((4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfonil]fenoxil]acético

Se usó este compuesto como una referencia del PPAR-delta en los ensayos de transfección descritos más adelante y se preparó según el método detallado en el documento WO200100803-A1.

(ii) ácido 2-metil-2-[4-[(4-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-tiazol-5-il)carbonil]amino]metil]fenoxil]propiónico

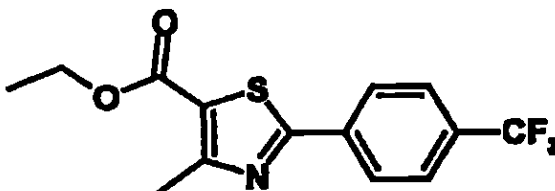
Se usó este compuesto como una referencia del PPAR-alfa en el ensayo de transfección descrito más adelante y se preparó según el método detallado en el documento WO200140207-A1 (y reproducido a continuación).



Intermedio (a):

59
66

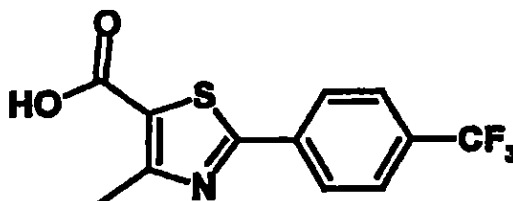
El mismo procedimiento de Stout, D. M. *J. Med. Chem.* 1983, 26(6), 808-13. A 4-metoxibencil-amina (25 g, 0,18 mol, Aldrich), se añadió HBr al 48 % en H₂O (108 ml, 0,9 mol; Aldrich). Se mantuvo la reacción a reflujo durante toda la noche, y después se
5 enfrió la reacción a 0 °C y se neutralizó hasta pH 7 lentamente con KOH_{aq}. Se dejó la reacción en agitación durante ~30 min, después se filtró el sólido y se secó. Se redisolvió el sólido en MeOH caliente, se filtró y se enfrió la solución para obtener 19 g (85 %) del intermedio (a). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8,0 (bs, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50 (bs, 2H).



Intermedio (b):

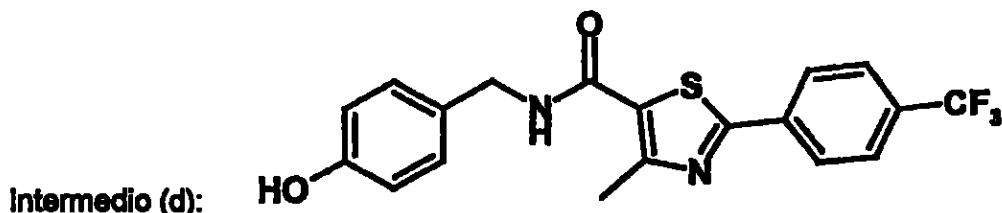
10

Se mantuvo a reflujo durante toda la noche una solución de 2-cloroacetoaceto de etilo (35,3 g, 29,7 ml, 0,21 mol) y 4-(trifluorometil)tiobenzamida (44 g, 0,21 mol) en EtOH (300 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se separó el disolvente en vacío. El producto final (intermedio (b)) se recristalizó en un mínimo de MeOH para
15 dar 40 g (59 %) del producto final como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,10 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,40 (t, 3H).

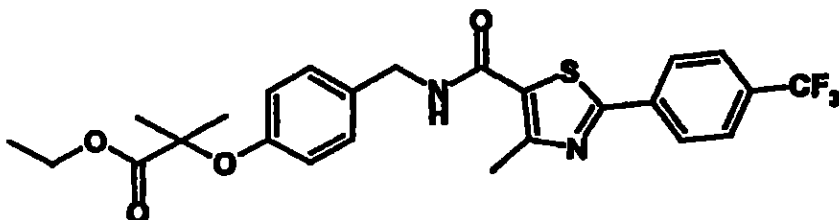


Intermedio (c):

Al intermedio (b) (1,84 g, 5,8 mmol) en THF, se añadió LiOH 1 N (6 ml, 6 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de ~ 3 h, se neutralizó la
20 reacción con HCl 1 N, se extrajo con 3 x 100 ml de EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se separó el disolvente en vacío para obtener 1,5 g (89 %) del intermedio (c) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13,55 (bs, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 2,75 (s, 3H).



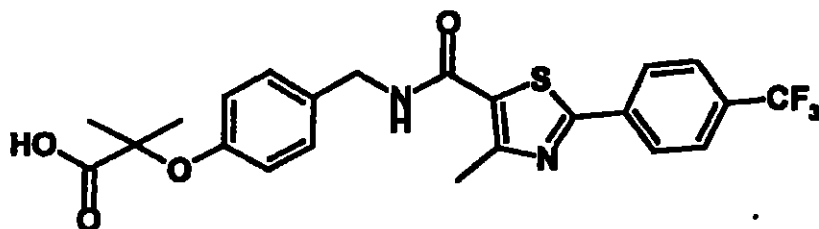
Al intermedio (c) (1 g, 7 mmol) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:1), se añadieron HOBt (565 mg, 4,2 mmol; Aldrich), EDC (800 mg, 4,2 mmol; Aldrich) y el intermedio 1 (880 mg, 7 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se separó el disolvente en vacío, se trató con H_2O y se extrajo con 3 x 100 ml de CH_2Cl_2 . Se reunieron las fases orgánicas y se lavaron con HCl 1 N, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para obtener una mezcla (N-sustituido y N,O-sustituido). Se disolvió la mezcla en MeOH y se trató con NaOH 1 N. Se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C. Se separó el disolvente en vacío, se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4 . Evaporado el disolvente, se cromatografió el residuo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) para obtener 610 mg (47 %) del intermedio (d) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 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).



Intermedio (e):

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

Al intermedio (d) (710 mg, 1,81 mmol) en DMF (50 ml), se añadió K_2CO_3 (275 mg, 1,99 mmol), seguido por 2-bromo-2-metilpropanato de etilo (280 μl , 1,91 mmol; Aldrich) y se calentó la reacción a 80 °C. Después de 18 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se separó el disolvente en vacío. Se trató el residuo con agua (200 ml), se extrajo con 3 x 50 ml de CH_2Cl_2 , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se separó el disolvente en vacío. Se cromatografió el residuo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) para obtener 680 mg (77 %) del intermedio (e) como un aceite transparente. ^1H NMR (CDCl_3): 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).



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

Al intermedio (e) (680 mg, 1,39 mmol) en MeOH, se añadió NaOH 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol), y se agitó la reacción a 60 °C. Después de 18 h, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. Se trató el residuo con HCl 1 N, se extrajo con 3 x 20 ml de THF, y se separó el disolvente en vacío. Se precipitó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco en una mínima cantidad de CH₂Cl₂ y pentano, 500 mg, (75 %). Punto de fusión: cambia la forma entre 60-70 °C; LC/MS (m/z): 477,22 (100 %, AP-), 479,12 (100 %, AP+); análisis, C₂₃H₂₁F₃N₂O₄S: C 5,71 (5,73), 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-diona~~

Se usó este compuesto como una referencia del PPAR-gamma en el ensayo de transfección descrito más adelante y se preparó según el método detallado en *J. Med. Chem.* 1994, 37(23), 3977.

Los compuestos se seleccionaron en cuanto a su potencia funcional en ensayos de transfección transitoria en células CV-1 por su capacidad para activar los subtipos de PPAR (ensayo de transactivación). Se utilizó un sistema de receptor quimérico previamente establecido para permitir la comparación de la actividad transcripcional relativa de los subtipos del receptor sobre el mismo gen elegido como objetivo y para evitar que la activación del receptor endógeno complice la interpretación de los resultados. Véase, por ejemplo, Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wikison, W.O.; Willson, T. M.; Kiewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-8. Los dominios de unión del ligando de los PPAR-alfa, PPAR-gamma, y PPAR-delta murinos y humanos se fusionaron cada uno de ellos con el dominio de unión de GAL4 DNA del factor de transcripción de las levaduras. Las células CV-1 se transfectaron transitoriamente con vectores de expresión para los respectivos PPAR quiméricos junto con una estructura artificial indicadora que contiene cinco copias del sitio de unión de GAL4 DNA que dirige la expresión de la fosfatasa alcalina secretada por la placenta (SPSP) y la β-galactosidasa. Después de 16 h, se cambió el medio a medio DME suplementado con 10 % de suero de ternera fetal sin lí-

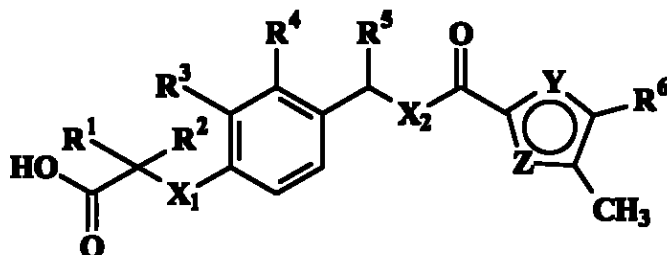
pidos, y el compuesto del ensayo a la concentración apropiada. Después de 24 h más, se prepararon extractos celulares y se ensayaron en cuanto a la actividad de fosfatasa alcalina y β -galactosidasa. La actividad de la fosfatasa alcalina fue corregida para la eficiencia de la transfección usando la actividad de la β -galactosidasa como un estándar interno (véase, por ejemplo, Klewer, S. A., *et al.*, *Cell* 83, 813-819 (1995)). Se usó rosiglitazona (BRL 49653) como un control positivo en el ensayo de hPPAR-gamma. El control positivo en los ensayos de hPPAR-alfa fue ácido 2-(2-metil-3-[3-(4-ciclohexil-amino)-[6-(4-fluorofenilpiperazin-1-il)][1,3,5]triazin-2-ilamino]propil]fenilitio)-2-metilpro-piónico. El control positivo en los ensayos de hPPAR-delta fue ácido 2-(2-metil-4-[(4-metil-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-tiazol-5-il)metil)sulfanil]fenox)acético.

En la siguiente tabla se indican las actividades sobre los tres subtipos de hPPAR de los compuestos más preferidos y se expresan en concentración nanomolar.

Ejemplo	EC50 nM HPPAR α	EC50 nM HPPAR δ	EC50 nM HPPAR γ
2	5	8740	700
4	61	10000	5882

REIVINDICACIONES

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



en la que

X_1 representa O o S;

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

R^3 y R^4 representan independientemente H, halógeno, $-CH_3$ y $-OCH_3$;

R^5 representa H o alquilo C_{1-6} ;

X_2 representa NH, NCH_3 u O;

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

R^6 representa fenilo o piridilo (en el que el N está en la posición 2 o 3) y está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, CF_3 , alquilo C_{1-6} lineal o ramificado (opcionalmente sustituido con halógeno), con la condición de que cuando R^6 es piridilo, el N no está sustituido.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que X_1 representa O.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 2 en el que R^1 y R^2 son metilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que uno entre R^3 y R^4 es H.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R^3 y R^4 son ambos H.

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que X_2 representa NH.

24
71

7. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 6 en el que Z representa N.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que Y representa S.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁵ es H.

10. Un compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 en el que R⁶ es fenilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 en el que R⁶ es monosustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 11 en el que R⁶ es monosustituido en la posición para.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que el sustituyente es F, CF₃, metilo o etilo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

Etil éster del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil} fenoxi]propionico.

Etil éster del ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil} fenoxi]propionico.

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-fluorofenil] tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propionico.

Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil] tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi]propionico.

15. Ácido 2-metil-2-[4-[[[4-metil-5-[4-etilfenil]tiazol-2-ilcarbonil)amino]metil}fenoxi] propionico.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en terapia.

75
72

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18 que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por hPPAR-alfa.

20. El compuesto según la reivindicación 19 caracterizado porque la enfermedad o condición mediada por hPPAR-alfa es dislipidemia, síndrome X, insuficiencia cardíaca, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, diabetes tipo I, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, obesidad, bulimia por anorexia y anorexia nerviosa.

76.73

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03106490 00000000 Folios: 75
Fecha (ANO): 2003-12-03 16:20:09
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MOCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 50
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha _____

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

Folio 77.
Extracto publicacion



74

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JOSE A. LLOREDA
Apoderado
GLAXO GROUP LIMITED

Oficio N°
00720

ASUNTO:	Radicación N°	03-108490
	Solicitud internacional	PCT/EP2002/05886
	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. 26-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.

123 ENE. 2024

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