

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jlloco@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-106490- -00011-0000

Fecha: 2008-04-14 16:30:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Re: **P1.-GLAXO GROUP LIMITED- Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR hPPAR-ALFA". Clase C07D 277/56.- Expediente número 03-106.490.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Enero de 2008.
2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. 2497 bajo los acápites de claridad de la solicitud y Nivel Inventivo, me permito dirigir la atención de ese despacho a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. Claridad de la solicitud - Título. El Señor examinador manifiesta que, dados los cambios realizados anteriormente en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, el título de dicha solicitud *"no está sustentado completamente en la materia reivindicada"*.

Tomando en consideración dicha objeción es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud en estudio de tal forma que refleje la materia que se está reclamando. De esta forma el nuevo título se lee como sigue:

"DERIVADOS DE TIAZOL ACTIVADORES DEL RECEPTOR hPPAR-ALFA".

Este nuevo título es consistente con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio, superando de esta forma la objeción a este respecto presentada por el Señor Examinador.

4. Nivel Inventivo.

El señor Examinador objeta el Nivel Inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas de los documentos **WO9210468 (D1)** y **WO0064876 (D3)**. A este respecto el Señor examinador asegura que al combinar las enseñanzas de ambos documentos "resultaría obvio el diseño de fármacos derivados de tiazol activadores de hPPAR, de las reivindicaciones 1 a 3, mas aún cuando las anterioridades analizadas presentan la misma actividad y utilidad de los compuestos que se desean proteger".

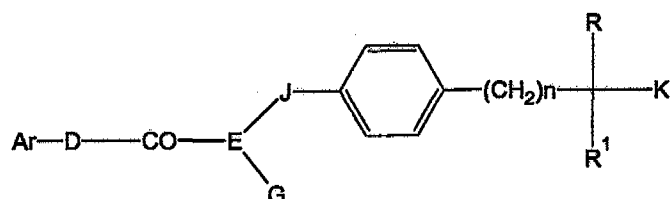
Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias importantes entre las enseñanzas de los documentos citados y la materia de la presente solicitud, que harían que la persona versada en la materia no encontrara elementos suficientes en dichas enseñanzas para obtener de forma obvia los compuestos derivados de tiazol objeto de la presente invención, tal como me permito mostrar a continuación.

4.1. Documento WO9210468 (D1). Este documento hace referencia a compuestos arílicos que son útiles como agentes terapéuticos en la profilaxis y el tratamiento de aterosclerosis. En particular los compuestos revelados en D1 presentan una actividad combinada hipocolesterolémica y hipolipidémica (página 2 documento D1).

Haciendo referencia a este documento el Señor Examinador resalta que los compuestos de fórmula I del documento D1 "con afinidad por el hPPAR alfa", presentan una alta similitud con los compuestos reivindicados en la presente invención y que dada su actividad y similitud resultaría obvio para la persona versada en la materia combinar dichas estructuras con las del documento D3 para obtener los compuestos de la invención.

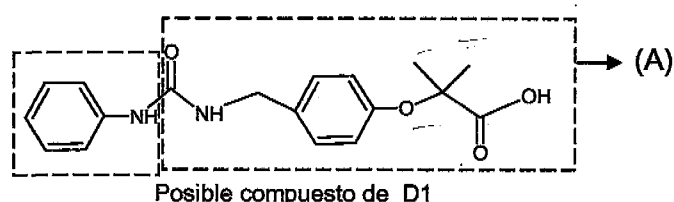
Sobre este particular me permito señalar, que si bien es cierto que existen similitudes estructurales entre los compuestos arílicos revelados en D1 y los considerados en la presente solicitud, **no existen elementos suficientes en las enseñanzas de dicho documento que pudieran motivar a la persona versada en la materia a emplear específicamente dicha unidad estructural común para obtener los compuestos de la solicitud en estudio.**

Los compuestos revelados en D1 tienen como fórmula general la fórmula I:

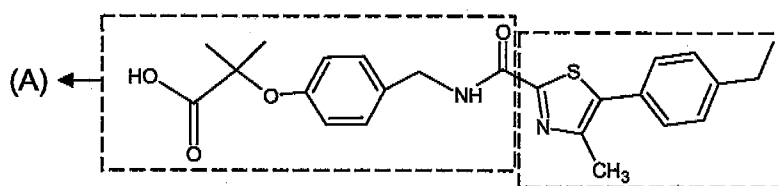


42, 42
LS3

Me permito señalar que para llegar al fragmento estructural que sería común con los compuestos de la presente solicitud a partir de dicha fórmula general I, habría que escoger una única opción entre los posibles significados de los sustituyentes E, J, G, n, R, R¹ y K. Así, luego de hacer esta **selección entre 7 listas**, se podría obtener un compuesto de la siguiente estructura:



el cual efectivamente tendría similitud estructural con los compuestos materia de la presente invención, **difiriendo principalmente en el grupo unido al carbonilo amídico**



En las figuras anteriores se resalta en línea punteada roja la región estructural que hace diferente a los compuestos de la presente solicitud con aquellos que entran dentro del alcance del documento D1, y en azul el fragmento estructural común (A).

En este punto me permito señalar que, como sería claro para la persona versada en la materia, la actividad biológica de una molécula está directamente relacionada con su estructura, y cambios estructurales pequeños pueden hacer que el compuesto pierda completamente su actividad. Como es claro para la persona versada en la materia, dentro de la estructura de cualquier compuesto existe una sección de la molécula que es la responsable de su interacción con el receptor biológico de interés, y con ello, de la actividad biológica. Dicho conjunto de grupos relevantes en la actividad se conoce como farmacoforo¹.

Me permito señalar que los compuestos revelados en D1 presentan simultáneamente propiedades hipocolesterolémicas y hipolipidémicas, sirviendo como inhibidores de la acil coenzima A colesterol acil transferasa (ACAT) y reduciendo el nivel de colesterol LDL (páginas 2, 31 y 32 documento D1). Al tener este tipo de moléculas dos diferentes actividades puede significar que tiene dos diferentes

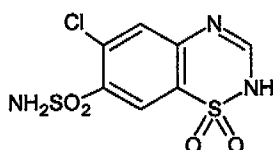
¹ Silverman, Richard "The organic Chemistry of Drug Design and drug action" 2nd edition, Academic press, 2004, pág. 17.

743 143
154

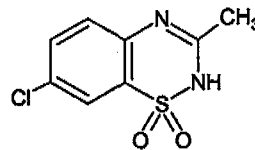
farmacoforos, uno causante de la inhibición de la ACAT y otro que tiene una función similar a los fibratos reduciendo el nivel de colesterol.

Si se toma en consideración que ninguno de los ejemplos específicos revelados en el documento D1 (98 compuestos) contienen exactamente el fragmento estructural (A), y que no hay ningún tipo de estudio que relacione la estructura de los compuestos con su actividad; la persona versada en la materia no podría suponer que dicho fragmento estructural (A) podría ser el responsable de la actividad del compuesto en la reducción del colesterol LDL.

En este sentido, me permito resaltar que, tal como se había mencionado anteriormente, cambios estructurales pequeños sobre moléculas que presentan dos tipos de actividades pueden hacer que se pierda totalmente una de las dos actividades. Me permito citar como ejemplo la clorotiazida que es un medicamento antihipertensivo que igualmente actúa como diurético (ver figura siguiente)¹. Al hacer cambios estructurales pequeños (cambio de dos sustituyentes sobre el anillo), se puede mantener una de las dos actividades y eliminar completamente la otra, como ocurre con la diazoxida, que continua teniendo actividad como antihipertensivo pero no actúa como diurético.



Clorotiazida



Diazoxida

En este sentido la identificación del farmacoforo es fundamental si se busca modificar la molécula, ya sea para que se mantenga o cambie su actividad.

Como se había mencionado anteriormente las enseñanzas del documento D1 no permiten a la persona versada en la materia seleccionar específicamente 7 sustituyentes de la fórmula I para construir el fragmento estructural (A), buscando un compuesto que actué como activador del receptor PPAR α .

Me permito igualmente señalar que, al contrario de lo afirmado por el señor Examinador, los compuestos revelados en D1 no presentan específicamente actividad como activadores de PPAR α . El documento D1 claramente señala que tienen actividad similar a fibratos (pagina 6 documento D1), pero no se comprueba de forma alguna que la molécula active el receptor PPAR α . Esto es claramente demostrado en los ensayos de actividad realizados para los compuestos revelados en D1 (paginas 31 y 32). El primer ensayo (i), mide la actividad inhibitoria de los compuestos sobre la enzima ACAT, por su parte el segundo ensayo (ii) mide la

disminución del colesterol LDL en modelo animal, pero no establece el mecanismo por el cual se produce dicha disminución.

En este punto me permito resaltar que los compuestos de la presente invención específicamente activan el receptor PPAR α , sobre los demás subtipos de receptores PPAR, tal como se demostró en los ensayos de transfección consignados en la descripción (páginas 18 a 22).

De esta forma, la persona versada en la materia, enfrentada al problema de proveer nuevos compuestos que actúen como activadores del receptor PPAR α , no encontraría en las enseñanzas del documento D1 herramientas suficientes para llegar a los compuestos de tiazol materia de la presente invención, toda vez que en el documento D1:

- (a) No se enseña de manera específica compuestos con estructura similar a aquellos que son materia de la presente invención. Los 98 ejemplos específicos relacionados en el documento D1 presentan estructuras diferentes al fragmento estructural (A) que podría ser común con los compuestos de la presente solicitud;
- (b) No se demuestra específicamente la activación del receptor PPAR α . Sólo se demuestra la actividad inhibitoria de ACAT y la reducción del colesterol LDL, **sin especificar por cual mecanismo**; y
- (c) No hay ninguna indicación que pueda llevar a la conclusión que el fragmento estructural (A) sería el farmacoforo para la activación del receptor PPAR α .

4.2 Documento WO0064876 (D3). Por otra parte, el documento D2 revela compuestos derivados de ácidos tri-arílicos que son ligantes para los receptores PPAR. Sobre dicho documento el Señor Examinador manifiesta que *"La diferencia del compuesto reivindicado con D3 es que menciona expresamente que el anillo de tiazol está sustituido por un grupo fenil y que hace parte de una porción del compuesto I de D3"*.

El Señor Examinador, además, resalta que *"aunque D3 no especifica la presencia del sustituyentes fenilo sobre el heterociclo ArIII, si se encuentra sugerida, al mencionarse en dicho documento que ArIII está opcionalmente sustituido por cualquier sustituyente, ya sea por un grupo que tenga o no carácter aromático"*; y por lo tanto considera que sería obvio para la persona versada en la materia al diseñar los compuestos de tiazol materia de la presente invención combinar esta estructura con la revelada en el documento D1.

Sobre este particular me permito manifestar que existen diferencias significativas entre las estructuras de los compuestos revelados en el documento D3 y las correspondientes a los compuestos de la presente invención, que sumadas al hecho de que no existe ninguna indicación específica sobre el papel que juega en la actividad del compuesto el anillo tiazólico, hacen que la persona versada en la materia no encuentre motivación en las enseñanzas del documento D3 para producir los compuestos materia de la presente solicitud.

En primera instancia, el documento D3 claramente establece que **los compuestos allí revelados pueden tener actividad como agonistas o como antagonistas de los receptores PPAR** (página 5, documento D3). Esto de igual forma es evidente en la página 17 del citado documento D3, donde se enumeran los perfiles de actividad de realizaciones preferidas de la invención, indicando que los compuestos de la fórmula I pueden unirse a cada uno de los subtipos de PPAR, y que en algunos casos sirven como agonistas de un solo subtipo, o agonistas de dos subtipos simultáneamente; en otras realizaciones los compuestos de fórmula I sirven como antagonistas de uno o dos subtipos simultáneamente de receptores PPAR. Sin embargo, **no se especifica cual tipo de estructura, de la gran variedad posible a partir de la fórmula (I), produce cada tipo de actividad**. La persona versada en la materia **no podría establecer a partir de estas enseñanzas cual es el farmacoforo que actúa como activador específico del PPAR α** .

El amplio espectro de actividad que tienen los compuestos revelados en D3 es igualmente visible si se considera el gran número de aplicaciones farmacéuticas, que se manifiesta, pueden tener dichos compuestos. Dichas aplicaciones difieren de *aquellas que presentan los compuestos de la presente solicitud* (página 2, documento D1 línea 32, página 3 de la descripción de la presente solicitud).

Sumado a lo anterior, el documento D3 revela explícitamente ciertos compuestos como ligantes específicos para el receptor PPAR α (página 49), sin embargo, no se establece si actúan como agonistas o antagonistas de dicho receptor, y **ninguno de dichos compuestos contiene un anillo tiazólico en su estructura, ni estructuras similares a las de los compuestos de la solicitud en estudio**.

De esta forma, la persona versada en la materia no tendría elementos suficientes para escoger específicamente un anillo de tiazol, al estar diseñando un medicamento que tenga actividad como activador del receptor PPAR α .

Por otro lado, si bien es cierto que algunos de los posibles significados del gran número de sustituyentes que considera la fórmula (I) del documento D3, pueden corresponder a tiazol, no se define la posición de sustitución del anillo. Si se consideran las estructuras de los más de 200 ejemplos específicos relacionados en el

dichos anillos se encuentran separados generalmente por grupos etoxilo o metoxilo, lo que no ocurre en los compuestos considerados en la presente solicitud.

Adicionalmente, el Señor Examinador resalta que el sustituyente D (o el B) de la formula (I) del documento D3 puede corresponder a $-N(R_{18})C(O)$ ó $-C(O)NR_{18}$, siendo R_{18} igual a H. Sin embargo, aunque dentro de la lista de posibles significados para dichos sustituyentes (B y D) se incluye estas equivalencias, ninguno de los ejemplos específicos considerados en dicho documento (páginas 34-50, reivindicación 39) contiene este tipo de grupo, haciendo que la persona versada en la materia no considerara de utilidad incluirlo dentro de la estructura.

De esta forma, las enseñanzas del documento D3 no son suficientes para que la persona versada en la materia, enfrentada al problema de encontrar compuestos que actúen como activadores específicos del receptor $PPAR\alpha$, seleccione una combinación de variables entre 26 listas de sustituyentes (R^1-R^{12} , Ar I, Ar II, ArIII, A, B, D, E, Z, a, b, c, d, e y f) para producir moléculas que presenten una estructura similar a la de los compuestos revelados en la solicitud en estudio, toda vez que en dicho documento D3:

- (a) Los compuestos revelados actúan como ligantes para receptores $PPAR$, pero su actividad expresamente se manifiesta que puede ser de agonistas o antagonistas de dichos receptores (Página 5, página 17). No se enseña de forma específica que estructuras presentan agonismo para estos receptores ni cuales antagonismo. De igual forma no se especifica a que subtipo de receptor es afín cada estructura o tipo de compuesto, teniendo incluso algunos de ellos actividad para dos subtipos de receptores;
- (b) Para los compuestos que se enseñan como selectivos a $PPAR\alpha$, no se revela si son antagonista o agonistas de dicho receptor, y ninguno de ellos contiene un anillo tiazol en su estructura;
- (c) Aunque existe la posibilidad que los sustituyentes A, B y D de la fórmula (I) sean una amida, los más de 200 ejemplos específicos listados (páginas 34-50, reivindicación 39) no contienen este tipo de sustituyentes, haciendo que las estructuras allí reveladas difieran de manera significativa con las consideradas en la presente solicitud; y
- (d) Dentro de dichos ejemplos específicos, sólo 2 contienen un anillo tiazol en su estructura. Sin embargo, los sustituyentes sobre el anillo se

encuentran en posiciones diferentes a las que soportan
sustituyentes en los compuestos de la presente solicitud.

4.3. Combinación de los documentos D1 y D3.

Considerando los argumentos anteriormente expuestos sobre cada uno de los documentos citados, es claro que la persona versada en la materia no podría, a partir de las enseñanzas de dichos documentos, identificar de manera específica los elementos estructurales que constituyen los compuestos de la presente solicitud.

No existe motivación en ninguno de los documentos para que la persona versada en la materia considere la utilidad de tomar un fragmento estructural de D1 (obtenido después de seleccionar específicamente sustituyentes de 7 listas), y lo combinara con un anillo tiazol sustituido con un fenilo (en posiciones de sustitución diferentes a las reveladas en D3) para producir compuestos que actúen como activadores específicos del receptor PPAR α .

A este respecto me permito señalar lo que al Manual Andino para el examen de patentes considera con respecto al nivel inventivo:

*"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto **existe alguna indicación** que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue aun resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)"². (Resaltado fuera de texto)*

Me permito señalar que ha quedado plenamente establecido que el estado del arte más cercano (D1 y D3) no proporcionan a la persona versada en la materia ninguna indicación que la conduzca a obtener los compuestos derivados de tiazol materia de la presente solicitud, al tratar de resolver el problema de obtener nuevos compuestos que actúen como activadores específicos del receptor PPAR α .

De esta forma, si se realiza el examen sobre nivel inventivo que plantea el Manual Andino de Patentes:

"En resumen, el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?;*
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica?; y*
- ¿de prever el resultado?*

² Secretaría General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, 2004. Página 77.

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo".³

para la presente solicitud se tendría que la respuesta a la primera pregunta podría ser afirmativa, ya que la persona versada en la materia podría llegar a plantearse el problema de encontrar nuevos compuestos que sean activadores selectivos del receptor PPAR α , sin embargo, para las dos siguientes preguntas la respuesta es negativa, toda vez que no existe en el estado del arte información suficiente que conduzca a la persona versada en la materia a producir los derivados de tiazol considerados en la presente solicitud, ni prever que la estructura de dichos compuestos haría que efectivamente actuaran como activadores selectivos del receptor PPAR α .

Finalmente, me permito manifestar que los argumentos expuestos anteriormente han mostrado de manera incontrovertible el **nivel inventivo** que conlleva la presente solicitud con respecto al estado del arte más próximo.

5. **Conclusión.**

Para concluir, me permito señalar que la modificación realizada en el título de la presente solicitud hace que se refleje de manera más clara la materia reclamada, superando de esta forma la objeción que al respecto presentó el Señor Examinador.

Por otro lado, los argumentos técnicos discutidos demostraron que la persona versada en la materia no podría llegar de forma evidente a los compuestos derivados de tiazol materia de la presente solicitud, a partir de las enseñanzas de los documento D1 y D3, ni por separado, ni por combinación de ellos, demostrando de esta forma el **nivel inventivo** que conlleva la presente solicitud frente al estado del arte más cercano.

6. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-27,552, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Nuevo Resumen, objeto y finalidad de la invención, y Página 1 de la descripción en las cuales se ha realizado la modificación expuesta anteriormente.

³ Ibid. Página 9. Ver página 78.

ISO 40
101

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

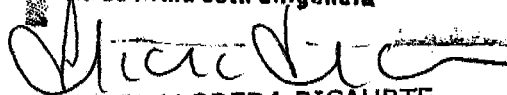

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **04 APR 2008**
Ante mí **JUAN MANUEL BOTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*

quien (en) actúa o (aron) la(s) C.C.
CC 39.690.713
7253.215

y declaró (ron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia de la firma esta diligencia


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 27,552
FECHA : ABRIL 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-106490- -00011-0000

Fecha: 2008-04-14 16:30:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPJESTAREQUE Folios: 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756063	04/04/2008	1,295,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SUN: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

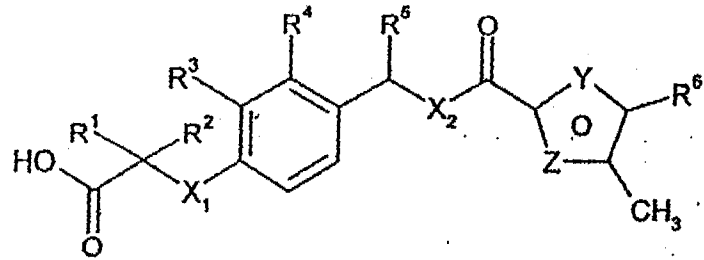
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

152 152
163

DERIVADOS DE 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.

15343
164

DERIVADOS DE 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

5 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

10 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

15 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).

20 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

25 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-

30 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

35 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-

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 March 2001 (08.03.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/16120 A1(51) International Patent Classification⁷: C07D 263/32,
277/24, 413/10, A61K 31/421, 31/422, 31/426, 31/427,
31/4439, 31/506, A61P 3/10, 9/00

(21) International Application Number: PCT/US00/23358

(22) International Filing Date: 23 August 2000 (23.08.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/151,162 27 August 1999 (27.08.1999) US(71) Applicants (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US). LIGAND PHAR-
MACEUTICALS INCORPORATED [US/US]; 10275
Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and

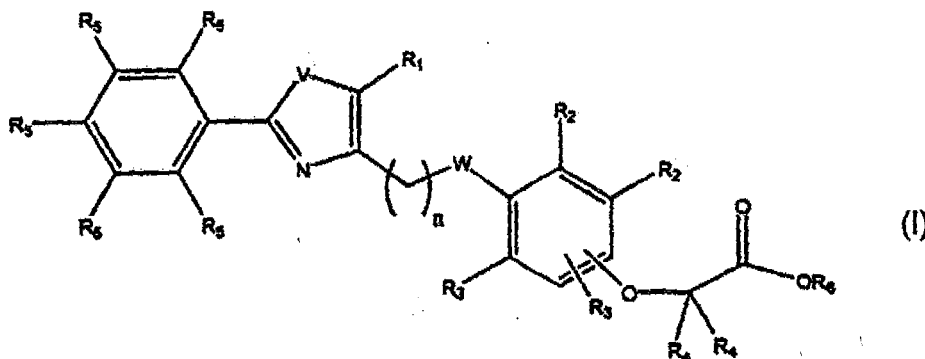
(75) Inventors/Applicants (for US only): BROOKS, Dawn,
A. [US/US]; Apartment 307, 402 West New York Street,
Indianapolis, IN 46202 (US). RITO, Christopher, J.
[US/US]; 6520 New Harmony Road, Martinsville, IN
46151 (US). SHUKER, Anthony, J. [GB/US]; 1172
Empire Road, Atlanta, GA 30329 (US). DOMINIANNI,
Samuel, J. [US/US]; 6010 East 56th Street, Indianapolis,
IN 46226 (US). WARSHAWSKY, Alan, M. [US/US];
13828 Springmill Ponds Circle, Carmel, IN 46032 (US).
GOSSETT, Lynn, S. [US/US]; 7345 Donegal Drive,
Indianapolis, IN 46217 (US). MATTHEWS, Donald, P.
[US/US]; 7736 Wawasee Drive, Indianapolis, IN 46250
(US). HAY, David, A. [US/US]; 9464 Hadway Drive,Indianapolis, IN 46256 (US). ARDECKY, Robert, J.
[US/US]; 3461 Calle Margarita, Encinitas, CA 92024
(US). MICHELLYS, Pierre-Yves [FR/US]; 10824
Poblado Road, No. 221, San Diego, CA 92127 (US).
TYHONAS, John. S. [US/US]; 11173 Kelowna Road,
No. 29, San Diego, CA 92126 (US).(74) Agents: BROOK, David, E. et al.; Hamilton, Brook,
Smith & Reynolds, P.C., Two Militia Drive, Lexington,
MA 02421 (US).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, 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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- With international search report.
- Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.

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

(54) Title: BIARYL-OXA(THIA)ZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPARs MODULATORS

(57) Abstract: Compounds represented by Formula (I) wherein n is 2, 3, or 4; V is O or S; W is O, S, or SO₂ and at least one R₅ is a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heteroaryl; are modulators of peroxisome proliferator activated receptors and are useful in the treatment of type II diabetes and of cardiovascular diseases.

155 135
166

BIARYL-OXA(THIA)ZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPARs MODULATORS

5 RELATED APPLICATION

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/151,162, filed August 27, 1999, the entire teachings of which are incorporated herein by reference.

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPARs) are members of the nuclear hormone receptor super family, which are ligand-activated transcription factors regulating gene expression. Various subtypes of PPARs have been discovered. These include PPAR α , PPAR β or NUC1, PPAR γ and PPAR δ .

The PPAR α receptor subtypes are reported to be activated by medium and
15 long-chain fatty acids. They are involved in stimulating beta-oxidation of fatty acids and with the activity of fibrates which reportedly produce a substantial reduction in plasma triglycerides and moderate reduction in low density lipoprotein (LDL) cholesterol. The PPAR γ receptor subtypes are reportedly involved in activating the program of adipocyte differentiation and are not involved in stimulating peroxisome
20 proliferation in the liver.

Diabetes is a disease in which a mammal's ability to regulate glucose levels in the blood is impaired because the mammal has a reduced ability to convert glucose to glycogen for storage in muscle and liver cells. In Type I diabetes, this reduced ability to store glucose is caused by reduced insulin production. "Type II
25 Diabetes" or "non-insulin dependent diabetes mellitus" (NIDDM) is the form of diabetes which is due to a profound resistance to insulin stimulating or regulatory effect on glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues, muscle, liver and adipose tissue. This resistance to insulin responsiveness results in insufficient insulin activation of glucose uptake, oxidation and storage in muscle and
30 inadequate insulin repression of lipolysis in adipose tissue and of glucose production and secretion in liver. When these cells become desensitized to insulin, the body tries to compensate by producing abnormally high levels of insulin and

158 AR
169

cardiovascular diseases because they lower one or more of the following in mammals: glucose, insulin, triglycerides, fatty acids and/or cholesterol. In addition, the compounds exhibit fewer side effects than compounds currently used to treat these conditions.

5

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figures 1A through 1M are differential scanning calorimetry analyses of several polymorphs of 2-methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-biphenyl-4-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionic acid and its salts.

10

Figure 2 is a x-ray scan of several polymorphs of 2-methyl-2-{4-[2-(5-methyl-2-biphenyl-4-yl-oxazol-4-yl)ethoxy]phenoxy}propionic acid and its salts.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein, alkyl groups include straight chained or branched C₁-C₆ hydrocarbons, which are completely saturated.

15

Cycloalkyl groups, as used herein, include C₃-C₈ hydrocarbons, which are completely saturated.

As used herein, aryl groups include carbocyclic aromatic ring systems (e.g. phenyl), fused polycyclic aromatic ring systems (e.g. naphthyl and anthracenyl) and aromatic ring systems fused to carbocyclic non-aromatic ring systems (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl).

20

Heteroaryl groups, as used herein, are aromatic ring systems having at least one heteroatom such as nitrogen, sulfur or oxygen. Heteroaryl groups include thienyl (also referred to herein as "thiophenyl"), pyridyl, pyrrolyl, benzofuranyl, isoxazolyl, and pyrimidinyl.

25

An aryl-C1-C6-alkyl group, as used herein, is an aryl substituent that is linked to a compound by an alkyl group having from one to six carbon atoms.

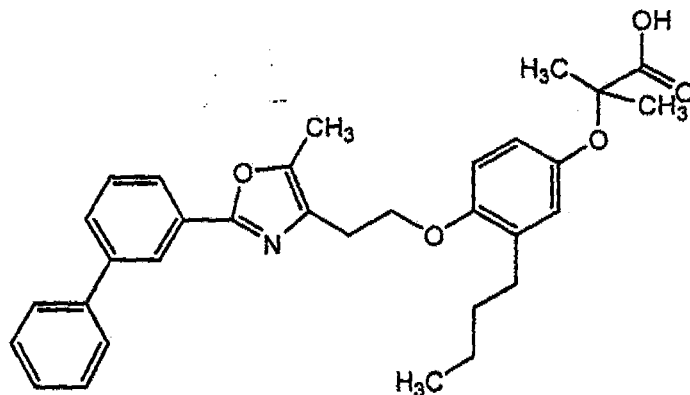
A heteroaryl-C1-C6-alkyl group, as used herein, is a heteroaryl substituent that is linked to a compound by an alkyl group having from one to six carbon atoms.

30

A cycloalkyl-C1-C4-alkyl group, as used herein, is a cycloalkyl substituent that is linked to a compound by an alkyl group having from one to four carbon atoms.

159119
70

EXAMPLE 32: 2-{4-[2-(2-Biphenyl-3-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-butylphenoxy}-2-methylpropionic acid



- A. 4-[2-(4-Benzyloxy-2-butylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazole
- 5 A mixture of 4-benzyloxy-2-butylphenol (3.89 mmol), toluene-4-sulfonic acid 2-(5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazol-4-yl) ethyl ester (4.67 mmol) (see Ex. 22, part B) and cesium carbonate (1.65g 5.06 mmol) in anhydrous DMF (8 mL) was heated for 18 h at 55°C. The mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (50 mL), washed with brine
- 10 (50 mL), dried (Na₂SO₄), and removed *in vacuo* to give a crude oil which was purified using the Biotage FlashElute chromatography system using a 40 L normal phase cartridge, eluting with 10-15% ethyl acetate/hexanes to give 4-[2-(4-benzyloxy-2-butylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazole.
- 15 B. 3-Butyl-4-[2-(5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazole-4-yl)ethoxy]phenol
- A solution of 4-[2-(4-benzyloxy-2-butylphenoxy)ethyl]-5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazole (3.16 mmol) in ethanol (100 mL) was treated with 5% Pd/C (160 mg) and hydrogen (60 psi) at ambient temperature for 18 h. The mixture was filtered and concentrated *in vacuo* to give 3-butyl-4-[2-(5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazole-4-yl)ethoxy]phenol as a tan solid.
- 20 C. 2-{4-[2-(2-Biphenyl-3-yl-5-methyloxazol-4-yl)ethoxy]-3-butylphenoxy}-2-methylpropionic acid ethyl ester
- A mixture of 3-butyl-4-[2-(5-methyl-2-biphenyl-3-yl-oxazole-4-yl)ethoxy]phenol (0.90 mmol), ethyl 2-bromo-2-methylpropanoate (2.25 mmol) and
- 25

constitutively expressed using plasmids containing the CMV promoter. For PPAR α and PPAR β , interference by endogenous PPAR γ in CV-1 cells was an issue. In order to eliminate such interference, a GAL4 chimeric system was used in which the DNA binding domain of the transfected PPAR was replaced by that of GAL4, and the GAL4 response element was utilized in place of the AOX PPRE. Cotransfection efficacy was determined relative to PPAR α agonist and PPAR β agonist reference molecules. Efficacies were determined by computer fit to a concentration-response curve, or in some cases at a single high concentration of agonist (10 μ M). For binding or cotransfection studies with receptors other than PPARs, similar assays were carried out using appropriate ligands, receptors, reporter constructs, etc., for that particular receptor.

These studies were carried out to evaluate the ability of compounds of the invention to bind to and/or activate various nuclear transcription factors, particularly huPPAR α ("hu" indicates "human") and huPPAR γ . These studies provide in vitro data concerning efficacy and selectivity of compounds of the invention. Furthermore, binding and cotransfection data for compounds of the invention were compared with corresponding data for marketed compounds that act on either huPPAR α or huPPAR γ .

Binding and cotransfection data for representative compounds of the invention are compared with corresponding data for reference compounds in Table 1.

Table 1: Comparison of binding IC₅₀ values and cotransfection efficacy data of compounds of the invention to reference compounds.

Example	huPPAR α		huPPAR γ	
	IC ₅₀ (nM)	CTF Efficacy (%)	IC ₅₀ (Nm)	CTF Efficacy (%)
10	350	111	1063	80
13	475	84	928	100
14	155	90	457	84
18	539	97	1790	145

21	97	92	532	70
25	125	104	81	71
26	78	111	33	73
28	172	93	140	63
32	47	91	12	60
34	193	180	227	55
35	65	90	24	61
36	140	140	62	92
46	447	122	268	142
47	371	90	1534	126
Troglita- zone	94,500	0	1180	80
Fenofibric acid	68,000	16	125,000	0

EXAMPLE 76: Evaluation of Triglyceride and Cholesterol Levels in Hu
apoAI Transgenic Mice

- 5 Five to six week old male mice, transgenic for human apoAI [C57Bl/6-
tgn(apoal)1rub, Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME] were housed five per cage
(10"X20"X8" with aspen chip bedding) with food (Purina 5001) and water available
at all times. After an acclimation period of 2 weeks, animals were individually
identified by ear notches, weighed, and assigned to groups based on body weight.
- 10 Beginning the following morning, mice were dosed daily by oral gavage for 7 days
using a 20 gauge, 1½" curved disposable feeding needle (Popper & Sons).
Treatments were test compounds (30 mg/kg), a positive control (fenofibrate, 100
mg/kg) or vehicle [1% carboxymethylcellulose (w/v)/ 0.25% Tween80 (w/v); 0.2
ml/mouse]. Prior to termination on day 7, mice were weighed and dosed. Three
- 15 hours after dosing, animals were anesthetized by inhalation of isoflurane (2-4%;
Abbott Laboratories, Chicago, IL) and blood obtained via cardiac puncture (0.7-1.0
ml). Whole blood was transferred to serum separator tubes (Vacutainer SST),
chilled on ice, and permitted to clot. Serum was obtained after centrifugation at 4°C

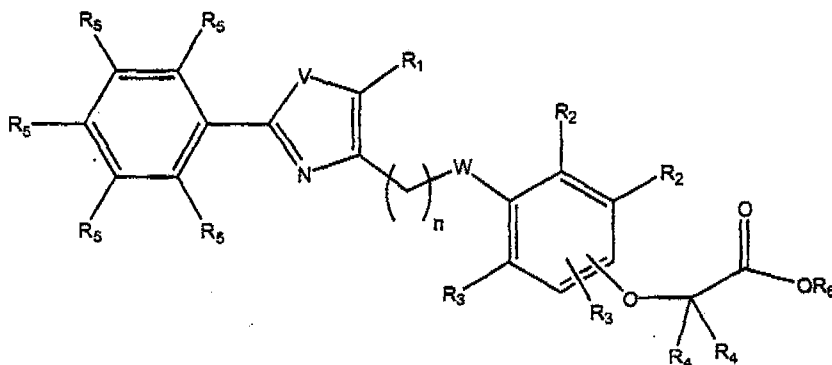
162 to 173

2-{4-[2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)-ethyloxy]-3-propylphenoxy}-ethanoic acid; and

2-{4-[2-(2-biphenyl-4-yl-5-methyloxazol-4-yl)-ethyloxy]-2-propylphenoxy}-ethanoic acid.

5

19. A pharmaceutical composition, comprising a pharmaceutically acceptable carrier and at least one compound represented by the following structural formula:



10

and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein:

n is 2, 3, or 4;

V is O or S;

W is O, S, or SO₂;

15

R₁ is H, a C1-C4 alkyl, phenyl or trifluoromethyl;

R₂ are each, independently, H, a C1-C6 alkyl, an aryl-C1-C6 alkyl, a cycloalkyl-C1-C4 alkyl, an aryl, a cycloalkyl, or together with the phenyl to which they are bound form naphthyl or 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl;

R₃ are each, independently, H, a C1-C6 alkyl, an aryl-C1-C6 alkyl, a cycloalkyl-C1-C4 alkyl, an aryl, or a cycloalkyl;

20

R₄ are each, independently, H, a C1-C4 alkyl, an aryl, or benzyl;

R₅ are each, independently, H, a substituted or unsubstituted aryl or a heteroaryl, provided that at least one R₅ is a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted heteroaryl; and

25

R₆ is H, a C1-C4 alkyl, or an aminoalkyl.

163
174

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO

Radicación	03-106490
Trámite	011
Evento	379
Actuación	411
Oficio	10741
Folios	15

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional: PCT/EP02/05886

Fecha de Presentación Internal.: 29/05/2002

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

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 48 a 69 como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: Reivindicaciones 1 – 23. Folios 23 a 25 como se radicó inicialmente. Reivindicaciones 1 – 20 modificadas. Folios 70 – 72. Reivindicaciones 1 a 5 del nuevo Capítulo Reivindicatorio. Folios 128 – 129.

1.3. Prioridad: GB 0113231.5 del 31/05/2001.

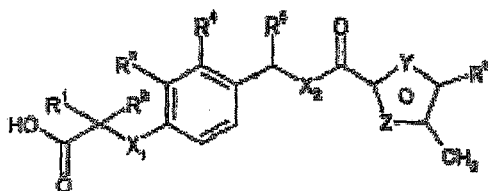
1.4. Respuesta del solicitante: Folios 140 a 153.

2. Objeto de la invención

- Nuevo título de la solicitud: **Derivados de Tiazol activadores del receptor hPPAR-alfa.**

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención es proporcionar un compuesto de fórmula I, sus sales, solvatos y ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables. También se refiere a métodos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que los comprenden y a métodos para la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por el PPAR alfa.

Reivindicación 1: Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o éster hidrolizable del mismo.



Fórmula I

Reivindicaciones 2 - 3: Modalidades especiales del compuesto de fórmula I.

Reivindicaciones 4 - 5: Composiciones que comprenden un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de nuevos compuestos activadores del receptor humano activado por proliferadores de peroxisomas hPPAR alfa selectivos, útiles para el tratamiento de la dislipidemia y trastornos cardiovasculares.

Para **resolver este problema** técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula general I y composiciones que los comprenden.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 31/05/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud, encontrándose el siguiente documento más relevante:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D4	WO0116120	BIARYL-OXA(THIA)ZOLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS PPARS MODULATORS	08/03/2001

Folios 154 a 162.

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

Refiriéndose al auto dictado por este Despacho notificado por fijación en lista de